

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN GÖZLERİNDE SİLİYER CİSİM
TRANSPLANTASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya YAZICI EROĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan GÜRELİK**

ANKARA-2014

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN GÖZLERİNDE SİLİYER CİSİM
TRANSPLANTASYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya YAZICI EROĞLU

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gökhan GÜRELİK**

Bu tez TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek Programı tarafından 113S052 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince beceri ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin planlanması ve yürütülmesinde eşsiz katkıları olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Gökhan GÜRELİK'e, her daim desteklerini yanımda hissettiğim, eğitimimi en iyi şekilde almamı sağlayan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Berati HASANREİSOĞLU, Prof. Dr. Fikret AKATA, Prof. Dr. Meral OR, Prof. Dr. Kamil BİLGİHAN, Prof.Dr. İbrahim Fevzi HEPŞEN, Prof.Dr. Şengül ÖZDEK, Doç.Dr. Onur KONUK, Doç. Dr. Ahmet HONDUR, Doç.Dr. Bahri AYDIN, Uzm. Dr. Zeynep AKTAŞ, Uzm.Dr. Murat HASANREİSOĞLU, Uzm. Dr. Cüneyt ÖZMEN, Uzm. Dr. Tuba Atalay ve Uzm. Dr. Erdem YÜKSEL'e ;

Tezimin hazırlanma sürecinde histopatolojik çalışmanın planlanması ve verilerin analizi konusunda özveriyle çalışan sayın hocam Doç.Dr. Pınar UYAR GÖÇÜN'e;

Asistanlığım süresince her türlü sıkıntımı, sevincimi paylaştığım, bu zorlu süreçte birlikte yol aldığım, her anıma renk katan asistan arkadaşlarıma;

Klinikte çalıştığım süre boyunca yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm personel, hemşire, sekreter, teknisyen arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca beni tüm kararlarımda destekleyip bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarıyla bana her daim güç veren sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Zor zamanları katlanılır kılan, en büyük desteğim, sevgili eşim Ünsal EROĞLU'na

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hülya YAZICI EROĞLU

ANKARA-2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SİLİYER CİSİM ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.1.1. Siliyer Cisim Epiteli ve Stroma	4
2.1.2. Siliyer Kas.....	6
2.2. SİLİYER CİSİM EMBRİYOLOJİSİ.....	7
2.3. SİLİYER CİSİM FİZYOLOJİSİ	8
2.3.1. Aköz Humor Üretimi.....	9
2.3.2. Aköz Humor Üretim Hızı.....	11
2.3.3. Aköz Humorun Fonksiyonu	12
2.3.4. Aköz Humorun İçeriği.....	13
2.3.5. Aköz Humor Oluşumunun Fizyolojik Temeli.....	14
2.3.6. Aköz Humor Dışa Akımı.....	15
2.4. KRONİK HİPOTONİ.....	16
2.4.1. Fizyopatoloji.....	17
2.4.2. Kronik Hipotonide Tedavi.....	20
2.4.3. Cerrahi Tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1. DENEY HAYVANLARI	24
3.2. GRAFT MATERYALİNİN HAZIRLANMASI	24
3.3. ANESTEZİ	25
3.4. TRANSSKLERAL DİOD LAZER UYGULAMASI	25

3.5. SİLİYER CİSİM TRANSPLANTASYONU	26
3.6. POSTOPERATİF TAKİP	28
3.7. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	28
3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR	31
4.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME	31
4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	34
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51
8. ÖZET	56
9. SUMMARY	58
10. ÖZGEÇMİŞ	60

KISALTMALAR

PG	: Prostaglandin
ÖK	: Ön kamara
KA II	: Karbonik anhidraz II
Na⁺	: Sodyum
GİB	: Göz içi basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
Ca⁺⁺	:Kalsiyum
O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit
K⁺	: Potasyum
Cl⁻	:Klor
İM	: İntramusküler
UW	: University of Wisconsin Solusyonu
HC03⁻	: Bikarbonat

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Plazma-Aköz Humor İçeriği Karşılaştırması	13
Tablo 2. Deneysel Çalışma Tasarımı	27
Tablo 3a. Kesitlerde Histopatolojik İnceleme 1:Graft Dokusunu Histopatolojik Değerlendirmesi ve Skorlaması	29
Tablo 3b. Kesitlerde Histopatolojik İnceleme 2	30
Tablo 4. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları	37
Tablo 5. Graft Doku-Siliyer Cisim Karşılaştırması	41
Tablo 6. İmmüsupresif (+)/(-) olan Grupların Karşılaştırması	42
Tablo 7. Grup1- Grup2 Karşılaştırılması	43
Tablo 8. Grup 1A-1B Karşılaştırması	43
Tablo 9. Grup 2A-2B Karşılaştırması	43
Tablo 10. PST(+)/(-) Grupların Karşılaştırılması (Grup 2A1- 2A2, 2B1-2B2)	44
Tablo 11. Diod Lazer Uygulanan – Normal Siliyer Cisim Karşılaştırması	45

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Siliyer Cisim	3
Şekil 2. Siliyer Prosesler	4
Şekil 3. Direkt ve İndirekt Akım Yolu	16

RESİM LİSTESİ

Resim 1.	Graft Materyalinin Hazırlanması	25
Resim 2.	İris Üzerine Transplantasyon	27
Resim 3.	Açı Bölgesine Transplantasyon.....	28
Resim 4.	Postop Klinik Görünüm (24./48. Saat).....	31
Resim 5.	Postop 1. Ay Klinik Görünüm	34
Resim 6.	Tek Sıralı Epitel ve Bazı Alanlarda Epitel Kaybı	34
Resim 7.	Siliyer cisimcikte çift sıralı normal epitel	35
Resim 8.	Tek sıralı epitel, Normal	36
Resim 9.	Graft-İris Bağlantısı	41
Resim 10.	Epitel Altında İnflamasyon	42

1.GİRİŞ

Siliyer cisim; akomodasyondan sorumlu siliyer kaslardan oluşur.

Sekretuar kısım; iris posterior kısmında bulunur, yoğun vaskülarize ve 2 katmandan oluşmaktadır. Dış epitelyal katman pigmentlidir ve retina pigment epiteline uzanmaktadır, iç epitelyal katman ise non-pigmente olup sensoryal retinaya uzanmaktadır (1).

Siliyer epitel aköz humor üretiminden sorumludur, aköz humor protein içermemekle birlikte lens ve diğer göz içi yapıların beslenmesini sağlamaktadır. Non-pigmente epiteller arasındaki sıkı bağlantılar kan-aköz bariyerini oluşturmakta, bu bariyerde aközde protein olmamasını sağlamaktadır. Optimal bir görme sağlanabilmesi için sıvının şeffaf olması ve intraoküler basıncı korumak amaçlı yeterli miktarda aköz salınımı gerekmektedir.

Travma veya enflamasyona sekonder siliyer cisim disfonksiyonu, siliyer cisim dekolmanı, tümör cerrahisinde geniş siliyer cisim parçası eksize edilmesi gibi sebeplerden dolayı yetersiz aköz salınımı gerçekleşebilir (2). Tüm bu koşullar genellikle geri dönüşümlü olan akut oküler hipotoniye sebep olurlar. Kronik – progresif hipotoni; gözde irreversible yapısal ve fonksiyonel değişikliklere, korneaskleral büzüşmelere ve nöronal atrofiye sebep olmaktadır ve bu değişikliklerin devam etmesi durumunda fitizis bulbiye yol açıp görme kaybına sebep olmaktadır (3).

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda hasarlı siliyer cismi, aköz salınımı açısından uyaracak medikal ve cerrahi tedavi bulunamamıştır(4). Bu nedenle eğer

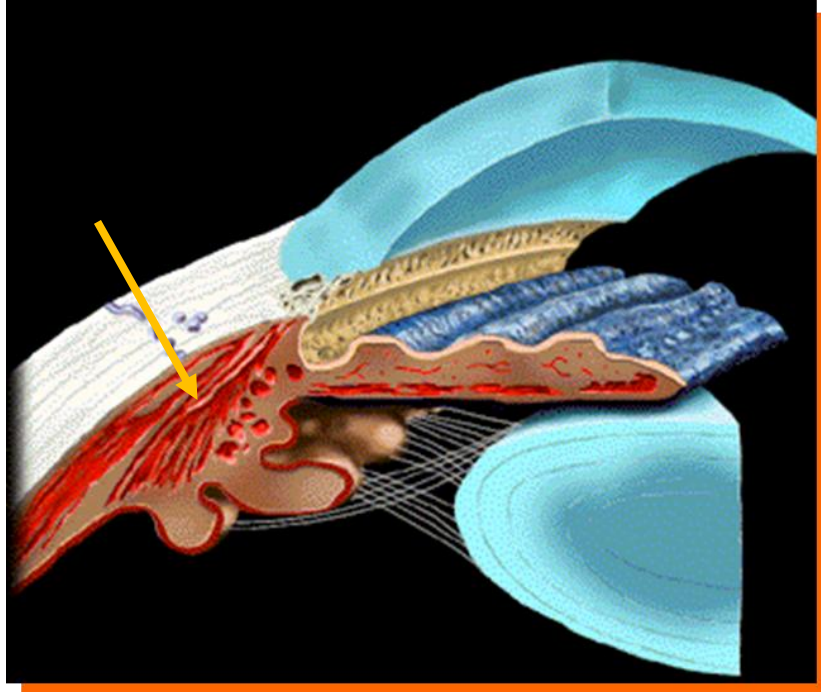
sağlıklı siliyer cisim transplante edilebilir ve aköz salınımı uyarılabilir; fitizis bulbi engellenebilir, geri döndürülebilir ve görme düzeyi arttırılabilir.

Bu çalışmada; tavşanlarda transskleral diod lazer ile siliyer cisim ablasyonu yaparak göz hipotoni modeli oluşturmak, hipotoni modeli oluşturulabilmesi halinde siliyer cisim transplantasyonunun uygulanabilirliği, graft dokunun yaşayıp yaşamayacağı ve yaşaması halinde hipotoniyi iyileştirip iyileştirmeyeceğinin araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİLİYER CİSİM ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Siliyer cisim, kesitlerde üçgen biçiminde olup ön ve arka segmentler arasında köprü oluşturmaktadır(Şekil 1).



Şekil 1. Siliyer Cisim (OK)

Siliyer cismin apeksi arkada ora serrataya doğru yönelmektedir. Siliyer cismin tavanı irisi oluşturur. Siliyer cismin skleraya tek tutunduğu yer, longitudinal kas lifleri aracılığıyla sklera mahmuzuna sokulduğu taban kısmıdır(5).

Siliyer cismin 2 ana fonksiyonu vardır;

- 1- aköz humor yapımı
- 2- lens akomodasyonu

Siliyer cisim histolojik olarak; suprasiliyer tabaka, stroma, siliyer kas, epitel ve iç limitan zar olmak üzere beş tabakada incelenir.

2.1.1. Siliyer Cisim Epiteli ve Stroma

Uzunluğu 6-7 mm olan siliyer cisim, anatomik olarak pars plikata ve pars plana olmak üzere iki bölümde incelenir. Ora serratadan başlayıp, öndeki siliyer çıkıntılara kadar uzanan pars plana 4 mm uzunluğunda, kısmen avasküler, kabarık olmayan, düz pigmentli bir alandır. Limbusdan 3-4 mm geride yer alır. Arka segmente yönelik cerrahigirişimler için güvenli bir giriş bölgesidir (5).

Pars plikata ise; 3 mm genişliğinde, 2 mm kalınlığında, 70-80 adet siliyerproses ve radyal katlantıdan oluşan damarlı bir dokudur ve pars plananın önünde yer alır (6). Lensin zonüler lifleri özellikle siliyerproseslerin arasına tutunurlar (Şekil 2).



Şekil 2. Siliyer Prosesler

Siliyerproseslerin kapiller pleksusu majör arteryel halkadan ön ve arkaya doğru uzanan arteriollerce beslenir ve pleksus uzantılarının çıkıntılarında bulunan geniş venüllere boşalır. Arterioler düz kastaki sfinkter tonusu kapiller hidrostatik basınç gradyentini etkiler (7).

İki kat halinde uzanan epiteltabakasının dış katı tek sıra pigmentli, kübik hücrelerden (10-12µm) oluşur. Sitoplazmasında çok sayıda melanin pigmenti, mitokondri, endoplazmik retikulum ve golgi kompleksi bulunur. Arkada retinapigment epiteli ile devam eder. İç katı ise, tek sıra pigmentsiz hücrelerden oluşup bu hücrelerde küboidaldir. Bu hücrelerin daha fazla ve büyük mitokondrileri ve endoplazmik retikulumları vardır, bu da daha fazla metabolik kapasite sağlar. Bu hücrelerin anterior pars plikatada bulunması, buranın aköz üretiminin büyük çoğunluğundan sorumlu olduğunu gösterir (8). Nonpigmente hücreler arkada nörosensoryel retina ile devam eder. Epitel tabakasının pigmentli ve pigmentsiz hücreleri, hücreduvarındaki parmaksı çıkıntılar ve sıkı bağlantılar aracılığıyla birbirlerine tutunurlar. Pigmentsiz epitel hücrelerinin lateral duvarları arasındaki boşluklar, apikal kısımlarında zonula okludensler aracılığıyla kan-aköz bariyerini oluştururlar (9). Protein gibi büyük molekül ağırlıklı maddeler kan-aköz bariyerini geçemezler.

Siliyer cismin uveal parçası, geniş gözenekli kapillerlerden, kollajen fibrillerden ve fibroblastlardan oluşmaktadır.

Siliyer cismi besleyen anterior ve uzun posterior siliyer arterler çok tabakalı arteryel pleksusu oluşturmak üzere birleşirler(10). Bu arterlerin dalları iris kökü yakınında anastomoz oluşturarak “major arteryel halka”yı oluşturur.

Buradan çıkan dallar, iris, siliyer cisim ve ön koroidi besler. Skleranın yüzeyinde anterior siliyer arterler, episkleral pleksusa lateral dallar verirler ve komşu anterior siliyer arter dallarıyla anastomoz yaparak “episkleral halka”yı oluştururlar. Episkleral halkanın dalları; sklera, limbus ve perilimbal konjonktivayı besler. Anterior siliyer arterler daha sonra limbal sklerayı perfor ederler. Siliyer kas içinde birbirleriyle ve uzun posterior siliyer arterlerin dallarıyla anastomoz yaparak “intramusküler halka”yı oluştururlar ve siliyer kasın arka kısmını, ön koroid ve irisin bir kısmını da besler (11).

2.1.2. Siliyer Kas

Akomodasyondan sorumlu olan siliyer kas tabakası siliyer cismin en büyük kütesini oluşturur (12) ve kendi içinde üç bölüme ayrılır. En dışta longitudinal, ortada radyal ve en içte de sirküler kas lifleri yer alır. Longitudinal lifler ile skleranın gevşek bağlantıları sonucunda potansiyel bir boşluk olan suprasiliyer aralık meydana gelir (13). Önde skleral mahmuzda sonlanan bu liflerin gerilmesi, Schlemm kanalının ve trabeküler ağın konfigürasyonunu değiştirerek humor aközün boşalmasını kolaylaştırır.

Bu üç grup kas lifi fonksiyonel olarak tek birim olarak ifade edilir. Presbiyopi, siliyer kastaki değişikliklere nazaran lensteki yaşa bağlı değişimlerle ilgilidir. Bununla beraber, kas yapısı, kas demetleri arasında zamanla biriken bağ dokusu ve kontraksiyon sonrası elastik geri dönüşün kaybı gibi yaşa bağlı değişiklikler gösterir.

Siliyer kaslar diğer döz, çizgisiz kaslar gibi davranır. Yapılan yapısal çalışmalar, bu liflerin karakteristik elektron-dens bağlantı yapılarına sahip pek çok miyofibril, mitokondri, glikojen partikülleri ve belirgin çekirdek içerdiklerini ortaya koymuştur. Lif demetleri kollajenden ziyade ince fibroblastik bir kılıfla sarılır. Kas, anterior elastik tendon etrafında kılıf oluşturan tip 6 kollajenden zengindir. Bu tendonlar sklera mahmuzuna ve trabeküler ağa yapışırken oblik ve sirküler kas liflerinin ucuna tutunurlar (14).

Myelinli ve myelinsiz sinir lifleri siliyer kas boyunca gözlenir. İnervasyon, kısa siliyer sinirler aracılığıyla 3. kraniyal sinirin parasempatik lifleriyle sağlanır. Sempatik lifler kasın gevşemesinde rol oynar. Kolinerjik ilaçlar siliyer kası kasar. Kas liflerinin sklera mahmuzuyla tendinöz bağlantılar oluşturması, kontraksiyonları esnasında trabeküler ağın boşluklarını açarak aköz akımını artırır. Bu kas-tendon bağlantıları infantlarda tam olarak gelişmediğinden, miyotiklerin bu yaş grubunda aköz dışı akımına etkisi çok azdır.

2.2. SİLİYER CİSİM EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonun yaklaşık olarak 7. haftasında, ön kamara (ÖK)'nin açısı nöral tomurcuk kaynaklı mezenşimal hücrelerin gevşekçe yuva şeklinde bir araya gelmesiyle oluşur. Bu bitişik mezenşimal hücrelerin arasında bir sınır yoktur, trabeküler ağa şekillenir ve bunlardan da siliyer kaslar gelişir.

Optik çukurun gelişiminin ardından nöroektodermin iki tabakasından siliyer epitel değişimi görülmeye başlar. Üçüncü ayın sonunda, longitudinal çıkıntıdan dış pigmenter tabaka oluşmaya başlar. İç pigmentsiz tabaka üç ve

dördüncü aylar arasında bir sınır oluşturmaya başlar ve pigmentli tabaka ile bitişik hale gelir. Yaklaşık 75 adet olan bu radial katlantılar siliyer uzantıların başlangıcıdır.

Gestasyonun 10. haftasında, öncü siliyer kas hücreleri; primitif siliyer epitele bitişik mezenşim hücrelerinin birikmesi şeklinde görülmeye başlanır ve optik çukurun kenarında ön sklera yoğunlaşır. Değişim 12. hafta boyunca en dış hücre tabakasından başlar, myofilamentler plazmalemma boyunca yoğun cisimlerin oluşturduğu plaklar çevresinde açıkca izlenir. Kasların meridyonel parçası beşinci ay boyunca organize olmaya başlar. Sirküler ve radial bölümlere ayrılır. Sirküler kas gelişimi doğumdan sonraki bir yıla kadar devam eder.

2.3. SİLİYER CİSİM FİZYOLOJİSİ

Siliyer cisim, humor aközün içeriğini ve üretimini düzenler. Lens, kornea ve trabeküler ağın iyonik ortamını ve metabolizmasını etkiler. Bu görevlerin yerine getirilebilmesi için siliyer cisim, hem yüzey alanında daralma ve genişleme sonucu olan hızlı değişiklikler için, ayrıca iyon hareketi için adaptasyona ihtiyaç duyar.

Siliyer cisim; adrenerjik, muskarinik, kolinerjik ve peptiderjik, prostaglandin (PG), serotonin, büyüme faktörü gibi çeşitli agonist ve antagonistleri içeren birçok reseptör tipi bakımından zengindir.

Pigmente ve nonpigmente epitel hücreleri arasında su, iyon ve makromoleküllerin aköze geçişini kontrol eden özel bağlantılar vardır. İki tabakanın içinde ve birbirleri arasında desmozomlar ve gap junction'lar yer alır.

Bu bağlantılar; kalsiyum (Ca^{++}) bağımlıdır ve iki hücre arasında iyonlar, aminoasit, şeker ve nükleotid gibi küçük moleküllerin değişimini sağlar (15).

Siliyer cismin “kan-aköz bariyeri” fonksiyonunu nonpigmente epitelsağlar. Nonpigmente hücreler, apikal yüzeylerine yakın, zonula occludens’ler veya tight junction’larla bağlıdır. Tight junction’lar selektif bir bariyer oluşturarak arka kamaraya su ve küçük moleküllerin geçişine izin verir, böylece siliyer epitelde osmotik ve elektrik gradient oluşumu sağlarlar. Bu gradient aköz üretiminde çok önemlidir. Sıkı bağlantılar, ayrıca hücrenin apikal-bazal polaritesinin sağlanmasına da yardım eder. Siliyer epitelin sıkı bağlantıları ve irisin vasküler endotelial hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarına rağmen az bir miktar plazma proteini aköz hümöre geçebilir. Aközün protein konsantrasyonu plazmanın yaklaşık %1’idir. Ancak bu proteinin nasıl geçtiği bilinmemekte, siliyer cisim stromasından iris kökü yoluyla direkt ÖK’ye diffüze olduğu sanılmaktadır (15).

2.3.1. Aköz Humor Üretimi

Aköz humor, siliyerproseslerin kapiller ağı içindeki plazmadan derive edilen ve siliyer cismin pigmente olmayan epiteli tarafından salgılanan, ön ve arka kamarayı dolduran şeffaf bir sıvıdır. Avasküler lens ve kornea için besin kaynağıdır ve artık ürünlerinin temizlenmesine aracılık yapar. Humor aközde protein bulunmaz, bu da optik berraklık sağlar.

Humor aköz arka kamaraya ulaşmak için, siliyerproseslerdeki kapiller duvar, stroma ve epitel tabakalarından geçmesi gerekir. Bu geçişte 4 mekanizma söz konusudur:

1) Difüzyon: Lipitteçözünen maddelerin, siliyer epitel membranlarının lipit kısımlarından konsantrasyon gradientine bağı olarak enerjiden bağımsız geçmesi.

2) Ultrafiltrasyon: Su ve suda eriyen maddelerin, arka kamara ile siliyerproseslerin kan damarları arasındaki hidrostatik basınç farkı veya osmotik gradiente cevap olarak siliyer epitelden geçmesi.

3) Karbonik anhidraz II (KAlI) aktivitesi: KA II, siliyer cismin pigmente ve non-pigmente epitelinde bulunur. KA inhibitörleri, aköze sodyum(Na^+) ve bikarbonat giriş hızını azaltarak aköz akımında düşüşe neden olurlar.

4) Aktif sekresyon: Suda çözünen büyük maddeler veya elektriksel gücü yüksek olan maddeler hücre membranından aktif olarak taşınır. Bumekanizma hücre membranındaki globüler proteinlerle sağlanır ve enerjigerektirir. Başta Na^+ iyonlarının arka kamaraya sekresyonunu sağlayan Na^+/K^+ ATPaz pompası olmak üzere bir dizi enzimatik sisteme bağıdır (16).

Bu transport mekanizmalarının kullanımıyla aköz üretimi 3 aşamada gerçekleştirir:

1- Plazma içeriğinin biriktirilmesi: Çoğu plazma maddesi, kapillerlerden, stromadan ve pigmentli epitel hücreleri arasından kolayca geçer venonpigmente epitelin sıkı bağlantıları arkasında toplanır.

2- Kan-aköz bariyerinden transport: Maddeler kan-aköz bariyerindenarka kamaraya aktif olarak taşınır ve böylece osmotik bir gradient

oluşur. Aköz humor osmotik gradiente bağlı olarak nonpigmente hücre bazal membranından sekrete edilir.

3- Osmotik akım: Aktif transportla oluşturulan osmotik gradient diğer plazma içeriğinin ultrafiltrasyon veya difüzyonla hareketini sağlar. Na⁺ suyunun kamara geçişinden primer olarak sorumludur (15).

Aköz humorun oluşum yeri, pars plikatanın ön kısmındaki siliyer proseslerdir. Bu bölgede; nonpigmente epitel yüksek miktarda bazal ve lateral çıkıntı, mitokondri ve endoplazmik retikulum içerir. Kapiller endotelde fenestrasyon fazladır. Siliyer stroma incedir ve pigment ve nonpigmente epitel hücreleri arasındaki gap junction'lar fazladır.

2.3.2. Aköz Humor Üretim Hızı

Aköz humor üretim hızı “µl/dak” olarak ölçülür. Ortalama değer

2.4±0.6 µl/dak'dır. Bir çok faktör aköz üretim hızını etkiler:

- Göz içi basıncı (GİB)'nin artması, aköz üretiminde azalmaya yol açar (pseudofacility). Ancak GİB'deki kalıcı bir artışın aköz akım hızı üzerine çok az etkisi vardır.
- Aköz üretimi artan yaşla birlikte azalır. Bu azalma her dekad için %2(0.06 µl/dak) oranındadır.
- Diabetes mellitus (DM) hastalarında aköz yapımı azalır.
- Aköz üretimi uykuda azalır. Diurnal fluktuasyon, siliyer epitelde β adrenerjik reseptörler üzerine etki eden endojen, epinefrin konsantrasyonuna bağlıdır.

- Siliyer cismin inflamasyonu (üveit) ile yapım azalır.
- Siklodiylizi takiben akut fazda aköz üretimi azalır, ancak iridosiklitleberaber olmayan kronik siklodiylizde üretim etkilenmez.
- Hipoton bir gözde koroid dekolmanında üretim genellikle azalır.
- Retina dekolmanı da genellikle GİB'de azalmaya neden olur, ancak bunun ne kadarının üretimde azalmaya, ne kadarının posterior da oluşan yolabağılı olarak dışa akımdaki artışa bağılı olduğu bilinmemektedir.
- Aköz üretimi fiziksel egzersizle azalır.
- β blokerler, semptomimetikler ve karbonik anhidraz inhibitörleri gibi farmakolojik ajanlarla üretim azalır (15,16).

2.3.3. Aköz Humorun Fonksiyonu

- Globu şişirir ve uygun GİB oluşturur, bu da normal optik fonksiyonun sağlanması için gereklidir.
- Kornea, lens ve trabeküler ağ gibi avasküler ön segment dokularının metabolik fonksiyonunu korur. Glikoz, oksijen (O_2), aminoasit gibi substratları verir ve laktik asit, piruvik asit, karbondioksit (CO_2) gibi atıkları alır. Ayrıca lens, aközden potasyum (K^+) alıp Na^+ bırakır. Aközden vitreusa da aminoasit ve glikoz geçer.
- Yüksek konsantrasyonda askorbat içerir, bu da iriste katekolamin deposunu etkiler, antioksidan görevi yapar, trabeküler ağdaki

glikozaminoglikanların solit-jel dengesini sağlar, parsiyel olarak kataraktojenik UV'yi absorbe eder ve superoksit radikallerini temizler.

- İnflamasyon ve infeksiyon durumlarında sellüler ve humoral cevabı kolaylaştırır (17).

2.3.4. Aköz Humorun İçeriği

Aközün içeriği, sadece üretimine değil, daha sonra intraoküler yolda oluşan metabolik değişimlere ve dışa akım hızına bağlıdır. Aköz, plazmanın basit bir ultrafiltratı değildir(Tablo1). Aköz içeriğindeki değişiklikler, vitreusun hiyaloid yüzünden, iris kan damarlarından, lens ve kornea endotelinden geçerken aktif transport ve dilüsyonel değişikliklere sekonder oluşur. Ön ve arka kamaradaki aközün içeriği farklı olmasına rağmen çözülmüş madde; pH ve osmotik basınç aynıdır(15,16,17).

Tablo 1. Plazma-Aköz Humor İçeriği Karşılaştırması

İÇERİK (mmol/kg H ₂ O)	PLAZMA	AKÖZ
Na ⁺	146	163
Cl ⁻	109	134
HCO ₃ ⁻	28	20
Askorbat	0.04	1.06
Glukoz	6	3
Ph	7.4	7.2
Protein	7g/100ml	0.02g/100ml

Proteinler: Normal kan-aköz bariyeri proteinlerin ÖK'ye geçişini önler, bu nedenle plazma proteinlerinin humor aköze tek muhtemel geçiş yolu iris köküdür. İnsanlarda, plazma seviyesi 7g/100ml iken, humor aköz her 100ml'sinde yaklaşık 0.02g protein içerir. Üveit, travma gibi nedenlerle kan-aköz bariyeri zarar görürse aközde protein artar. Aköz proteinlerinin büyük çoğunluğunu albümin ve transferrin olup ikisi birlikte tüm proteinlerin %50'sini oluştururlar. Gama globulinler ise düşük orandadır. IgG vardır, ancak IgD, IgA ve IgM yoktur. Primer aköz, koagülasyon ve fibrinolitik sistem faktörleri içerir. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) plazmadakinden 30 kat fazladır.

Aminoasitler: Aktif sekresyon nedeniyle yüksek konsantrasyonda serbest aminoasit bulunur.

Lipitler: Çoğu plazma lipiti yüksek molekül ağırlıklı lipoproteinlerle bağlı olduğu için bariyeri geçemezler. En çok bulunanlar fosfolipitler, lizofosfatidilkolin, sfingomiyelin, fosfatidilkolindir.

Askorbat: plazmadan 15 kat fazladır.

Oksijen: Ön kamarada oksijen basıncı 13-80 mmHg'dır.

pH: Kana göre daha asidiktir (pH=7.2). Bu, HCO₃'ün düşük olmasınabağlıdır.

Aközde klor (Cl⁻), sodyum ve glikoz relatif olarak azdır (17).

2.3.5. Aköz Humor Oluşumunun Fizyolojik Temeli

GİB, siliyer cisimden aköz oluşum oranı ile gözden trabeküler ağ ve veoskleral yolla sıvının çıkış oranı arasındaki ilişkiye bağlıdır. Bazı dinamik süreçler GİB'i etkiler:

1- $F = \text{Aköz humor yapım hızı } (\mu\text{l/dak})$

2- Aköz humorun dışa akımı; 2 yolla olur:

Basınca duyarlı akım (C)= Trabeküler ağdan schlemm kanalına ve oradan episkleral venlere geçer ($\mu\text{l/dak/mmHg}$).

Basınca bağlı olmayan akım (U)= Uveoskleral akım. Siliyer cismin önyüzünden, skleraya ve orbital dokuya veya uveal kan damarlarına absorbe olur ($\mu\text{l/dak}$).

3- Episkleral venöz basınç (P_v)= mmHg.

$P_o = \text{GİB (mmHg)}$

$F = (P_o - P_v) C + U$ veya $P_o = (F - U) / C + P_v$

GİB, direkt olarak humor aköz yapım hızıyla ilişkilidir.

GİB, dışa akım kolaylığıyla ters orantılıdır, dışa akım kolaylığı arttıkça GİB azalır.

Episkleral venöz basınçta 1 mmHg'lık artış, GİB'i de 1 mmHg artırır.

GİB, uveoskleral dışa akımla (-) korelasyon gösterir. Daha düşük dışa akım, daha yüksek GİB'e neden olur(17).

2.3.6. Aköz Humor Dışa Akımı

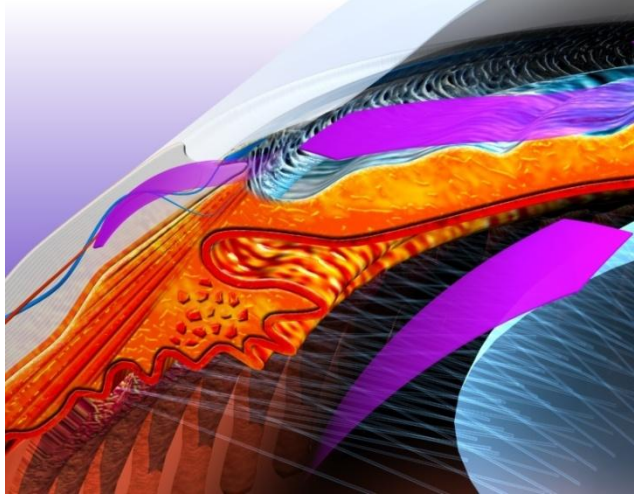
Arka kamaradan ön kamaraya doğru olan aköz akışı pupilla üzerinden gerçekleşir ve 2 farklı yolla direne edilir (Şekil 3):

1) **Direkt akım yolu (konvansiyel yol, trabeküler yol):** Aköz dışa akımının %83-96'sından sorumludur. Aköz, trabekulum yoluyla Schlemm kanalına geçer ve toplayıcı kanallara, oradan da intraskleral ve episkleral venler

üzerinden drene olur. Burası, bir bütün olarak akım basıncına hassas bir yol olup basıncın zirve noktasındaki artış, dışı akımı da arttıracaktır. Bu nedenle “basıncı bağımlı yol” da denir (18).

2) İndirekt akım yolu (uveoskleral yol, konvansiyonel olmayan yol):

Aköz, siliyer kasın interstisyel aralıklarından koroid veya suprakoroidal aralığa ve oradan skleraya geçer veya skleranın vasküler kanallarıyla orbitanın bağ dokusuna akar, buradan venlerle genel dolaşıma direne olur. Bir kısım aköz de ön kamarayı, iris damarları ve iris stroması yoluyla terk eder. Bu yol aköz akımın %5- 15’ini karşılar ve GİB’den bağımsızdır (18).



Şekil 3. Direkt ve İndirekt Akım Yolu

2.4. KRONİK HİPOTONİ

Hipotoni; ön ve arka segment patolojilerine bağılgöz içi basıncının 5-6 mmHg’nın altında seyretmesi olarak tanımlanmaktadır (19).

Mitomisin-C gibi antimetabolitlerin yoğun olarak kullanıldığı özellikle trabekülektomi gibi ön segment cerrahi uygulamalarında ve penetran yaralanmalarda ön kamara silinmesiyle beraber görülen hipotoniler akut özellikli olgulardır. Bu olgulara yaklaşım etyolojik faktörlere bağlı ve ivedi olmalıdır.

Kronik hipotoni özellikle arka segment cerrahilerinin ve travmalarının sonrasında bir komplikasyon olup vitreoretinal cerrahi girişimlerden sonra retinal yatışıklığın ve görsel başarının kısıtlandığı önemli bir faktördür.

Gözde semptomatik veya non-semptomatik fonksiyonel değişikliklere neden olan kronik hipotoninin ortak bir tanımı yoktur. En az 1 ay ara ile ardışık iki ölçümde ya da 6 aylık süreçte üç ayrı ölçümde göz içi basıncının 5-6 mmHg ve altında bulunması kronik hipotoni tanımlamaktadır.

Kronik hipotoni ile seyreden etyolojik faktörler irdelendiğinde ağırlıklı olarak vitreoretinal patolojiler ve bu patolojilere yönelik tekrarlayan cerrahi girişimlerin saptandığı görülmektedir. Bu grupta sayılabilecek patolojiler; kronik retina dekolmanları, aşırı kriyo ve argon lazer uygulaması, skleral çökertme girişimleri, C3 ve üzeri evrede PVR, oküler travmalardır (20).

2.4.1. Fیزیopatoloji

Kronik hipotoninin temel nedenleri tam olarak anlaşılammakla beraber etyolojik nedenler göz önüne alındığında önemli iki temel mekanizma görülmektedir;

1. Uvea-skleral dışı akımın artması yani aşırı filtrasyon,
2. Humor aköz yapımının azalması yani hiposekresyon.

Uveo-skleral dışa akımın artması: Sklerotomi bölgesinde yara iyileşme sürecinde bozukluk-yetmezlik (vitreus inkarserasyonu, epitel invazyonu) veya sklerotomilerin iyi kapanmamasına (uygunsuz sütürasyon, sütürsüz girişimler) bağlı sızdırmalar postoperatif erken dönemden itibaren görülebilen hipotonilerin sık nedenlerindedir. İki mm'den küçük, düzgünkenarlı çizgisel kesiler sütürle kapatılmasada sızdırmaya neden olmayabilirler. Ancak sızdıran kesi veya travmatik lezyonların varlığı hipotoni yanısıra endoftalmi gelişim riski açısından da önemsenmelidir.

Kronik yırtıklı retina dekolmanları ya da vitreoretinal girişimle geniş retinektomi uygulanmış olgularda çıplak RPE'den aközün koryokapillaris absorpsiyonu mevcut sıvı dinamiklerini hipotoni gelişecek şekilde değiştirmektedir (21).

Özellikle künt göz travmalarından sonra siklodiyaliz gelişimi internal bir fistül oluşturarak aközün suprakoroidal potansiyel boşluğa geçmesine, göz içi basıncının azalmasına ve kronik seyirli hipotoni tablosuna neden olmaktadır.

Aköz yapımının azalması (hiposekresyon): Aktif intraoküler inflamasyon varlığında prostaglandin aracılı reaksiyon ile korpus siliyarenin nonpigmente epitelinden aköz üretiminin azalması ve eşlik eden uveoskleral dışa akımda artma hipotonik mekanizmayı oluşturmaktadır.

Siliyer cisim hasarlanması ve buna ikincil aköz üretiminde azalma veya sonlanma başta silikon yağı, cidofovir gibi ilaçların toksik etkisi, refrakter glom olgularında uygulanan siklodestrüktif girişimler yanısıra, vitreustabanını içeren tekrarlanan vitreoretinal girişimlerin mekanik etkisi sonucu görülebilmektedir.

Aköz yapımında kronik azalmanın en önemli nedeni ise ön vitreus tabanının kronik traksiyonu sonucu siliyercisimde sığ dekolman ve buna bağlı hiposekresyon gelişimidir. Retinanın yatışık hatta PVR tablosunun olmadığı olgularda da kronik hipotoninin gelişebildiği gözlemi üzerine yapılan çalışmalar sonrasında temel patolojinin iris-lens; lens kapsülü ve kalıntıları, siliyer cisim, vitreus ve bu bölgede oluşan fibröz yapılaşmanın oluşturduğu komplekse dayandığı saptanmıştır. Coleman ve arkadaşları yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ile yaptığı araştırmada en az iki saat kadranı siliyer cisim dekolmanı saptanan olgularda göz içi basıncının düşebileceğini, hipotoni için yeterli olabileceğini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmalar traksiyonel kompleksin PVR ve retinal tutulum olmaksızın da görülebildiğinin saptanması nedeniyle bu olguların “Proliferatif Vitreosiliyopati veya Proliferatif İridosiliyopati” olarak adlandırılmasını gündeme getirmişlerdir (22).

Kim ve ark. geliştirdikleri deneysel model ile hipotoni oluşturarak, kronik hipotoninin fizyopatolojisinin açıklanıp, anlaşılmasına yardımcı olurken tedavi içinde deneysel modellerin gelişmesinde katkı sağlamışlardır. Çalışmacılar; pigmente tavşanlarda pars plana vitrektomi ve lensektomiye takiben kültüre tavşan dermal fibroblastlarını episiliyer bölge üzerine enjekte ederek 28 gün içerisinde siliyer cisimde distorsiyon, iridosiliyer adezyona neden olan fibröz membran ve bu sürecin sonucunda hipotoni geliştirmişlerdir (23).

Silikon çalışma grubunun göz içi basınç sonuçlarını araştırdığı raporlarında ekvator önünde siliyer cismin eşlik ettiği retinanın diffüz kontraksiyonu olgularında, postoperatif retinal yatışıklıktan bağımsız olarak

kronik hipotoni gelişebildiği ve beklenenin aksine hipotoninin göz içi basınç artışına oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (24).

Kronik hipotoni olgularında hipotoninin süre ve derecesine bağlı olarak ancak altta yatan patolojiye kısmen bağlı olarak doku yapı değişiklikleri gelişimi ile klinik tablo oluşmaktadır.

Proliferatif kompleksin iris arka yüzüne yapışıklığı sonucu irisin posterior traksiyonu derin bir ön kamara oluşumuna neden olur. Bu olgularda kornea ödemli, kalınlaşmış, kırışıklıklar ve opasiteler nedeniyle çoğu kez fundus görünümünü engeller niteliktedir. Koroid dekolmanı, koroidal katlantılar, makula ödemi fundusta görülebilecek bulgulardır. Hastalar çoğu kez ağrı, fotofobi ve irritasyondan, ileri evrelerdeyse prefitizis ve fitizis gelişimi ile kozmetik olumsuzluklardan yakınmaktadırlar (25).

2.4.2. Kronik Hipotonide Tedavi

Kronik hipotonili bir olguda kliniğin gelişim süreci dikkate alınarak etyolojik nedenleri ortaya koyacak dikkatli bir muayene-araştırma tedavi yaklaşımı için çok önemlidir.

Özellikle erken dönemde yapılan muayenede sızdıran kesi ve sklerotomilerin kapatılması, gonyoskopide saptanacak siklodyalizis skleral penetran diyatermi ya da cerrahi sütürasyon ile tamiri kronik hipotoni kısır döngüsünün sonlandırılmasında çoğu kez yeterli olabilmektedir. Trabeküler ağın argon laser fotokoagülasyon ile ablasyonu, fizyolojik olarak aköz dışı akıma direnci artırarak kronik hipotonide etkin olabilecek bir çözümdür. Pratikte bu

olguların hemen tamamının kronik süreç sonunda periferik anterior sineşi nedeniyle zaten doğal olarak bu dirence sahip olduğu ve bu girişimin uygulanabileceği özellikte olguların çok nadir olduğu bilinmektedir. Kronik hipotoni gelişiminden kronik inflamasyonun sorumlu olduğu olgularda ve kronik hipotoniye ikincil kronik inflamasyon gelişen olgularda steroid kullanımı ilk tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Topikal, oral steroidlerin yanısıra subtenon ve son zamanlarda intravitreal depo steroid uygulanması ile göz içi inflamasyonun baskılanması hedeflenmektedir (26).

Kronik persistan hipotoni olgularında fitizis bulbi gelişimini önlemek veya ertelemek, hipotoni kısır döngüsünü kesintiye uğratarak siliyer cisme yeniden fonksiyon kazandırabilecek, kendini toparlama fırsatı sağlamak amacıyla uygulanabilecek diğer bir tedavi yöntemi göz içi viskoelastik madde veya gaz enjeksiyonlarıdır. Göz içi viskoelastik madde enjeksiyonu ile;

- Vitreus boşluğunda bir hacim oluşturarak,
- Trabeküler ağı bloke edip dışa akımı azaltarak,
- Siliyer cismin lokalize yada yaygın dekolmanını yatıştırarak,
- Oküler inflamasyon üzerine baskılayıcı etki ile kronik hipotoni kaskadı kesintiye uğratılmaktadır.

Bu uygulamanın etkinliği viskoelastik materyalin konsantrasyonu, hacmi, inflamasyonun şiddetine bağlı olarak değişmektedir.

Gian Marco ve ark. retina dekolmanı nedeniyle vitreoretinal girişimler uygulanmış ve retina yatışıklığı sağlanmış 3 olgu ile üveite ikincil 1 kronik hipotoni olgusuna göz içi viskoelastik uygulamışlardır. %1.4 ve 2.3

konsantrasyonda sodyum hyaluronat kullanarak yaptıkları uygulamalarının sonucunda 2-6 aylık takipte 10-14 mmHg basınçlık devamlı bir düzelme sağladıkları, %2.3 konsantrasyonun erken dönemde tedavi gerektirecek basınç artışına neden olabildiğini ifade etmişlerdir (27).

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Proliferatif vitreosiliyopati olgularında daha önce açıklandığı gibi patoloji vitreus tabanından kronik traksiyon sonucu siliyer cisimde sığ dekolman ve buna bağlı hiposekresyon gelişimidir. Etkin proliferatif doku; lenskapsülü, zonüller, iris arka yüzü, siliyer çıkıntılar ve vitreus tabanını içeren kompleks bir yapıdır. Bu mekanizma göz önüne alındığında tedavideki ana yaklaşım amacı siliyercisim üzerindeki traksiyonların serbestleştirilmesi ve siliyer cisim anatomisinin restorasyonudur.

Tüm proliferatif dokular, lens materyali, ön hyaloid doku uzaklaştırılıp, traksiyon sonlandırılıp, retinanın serbest olduğu görüldükten sonra;

- Sıvı-hava değişimi,
- Endofotokoagulasyon,
- Hava silikon değişimi uygulanır(28).

Kronik hipotoninin kronik süreci, cerrahi tedavinin tekrarlayan ve uğraştırıcı özellikleri, başarılı olunamayan olguların hekimde ve hastada yarattığı mutsuzluk ve inançsızlık hekimleri başka arayışlara itmektedir.

Kronik hipotoni hasta için olduğu kadar cerrah içinde yorucu, mutsuz bir sürece işaret etmekte ve çözümü ile ilgili alternatif yöntemlere karşın, tam iyileşme sağlayacak yöntem araştırılmaya muhtaçtır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

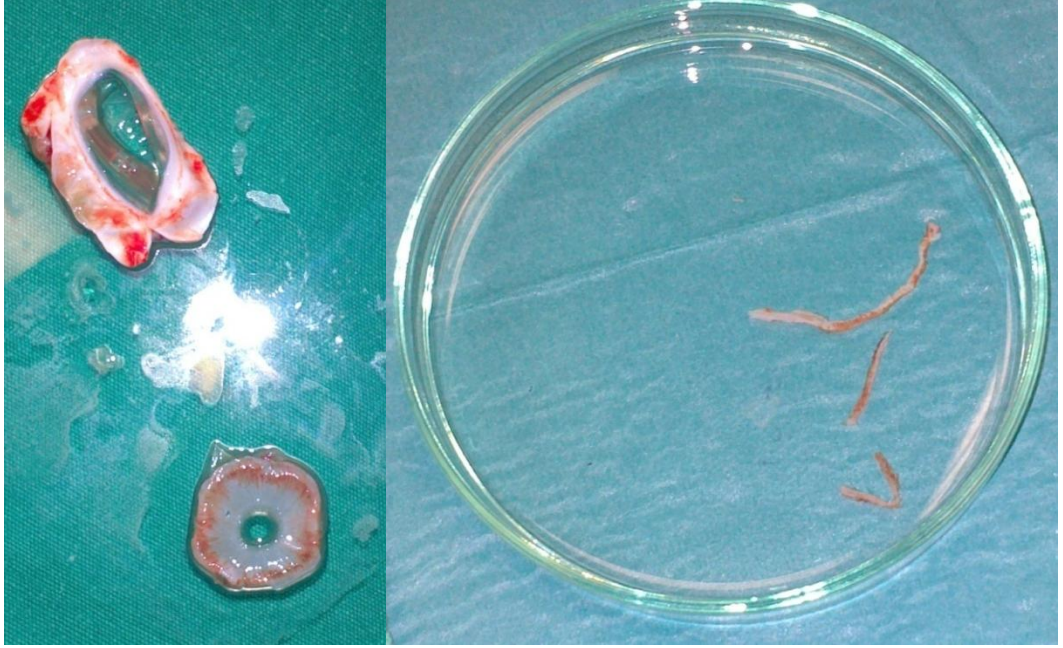
Çalışma öncesi Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Denepleri Yerel Etik Kuruluna başvurularak etik kurul onayı alındı (Kod no: G.Ü.ET-12.098).

3.1. DENEY HAYVANLARI

Toplam 27 adet dişi albino Yeni Zelanda tavşanı (erişkin, 2500-3000 gr) T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'ndan elde edildi.

3.2. GRAFT MATERYALİNİN HAZIRLANMASI

Donör tavşanlar (3 adet), ketamin (35mg/kg; IM) + xylazin (5mg/kg; IM) anestezisi sonrası kulak venlerinden yüksek doz xylazin verilerek sakrifiye edildiler. Donör tavşanların her iki gözü enükle edildi. Limbusun yaklaşık 5mm gerisinden çepeçevre 360 derece kesi yapılarak elde edilen kısım ters çevrilerek lens ekstrakte edildikten sonra siliyer cisimlere ulaşıldı. Siliyer cisim dikkatlice çıkartıldı ve Wisconsin solusyonunda (Wisconsin solusyonu özellikle böbrek nakillerinde donör dokunun soğuk transportu veya saklanması esnasında kullanılan, içinde çeşitli minarelerin bulunduğu sıvıdır) bekletildi (Resim 1).



Resim 1. Graft Materyalinin Hazırlanması

3.3. ANESTEZİ

Deney hayvanlarına işlem esnasında ketamine 35mg/kg + xylazin 5mg/kg; IM ile sistemik anestezi, proparakain HCL %0.5(1 damla) ile korneal anestezi uygulandı.

3.4. TRANSSKLERAL DİOD LAZER UYGULAMASI

Tavşanların yarısına preop 1,5-2 saniye ve 1500-2000mW güçte 360 derece transskleral diod lazer uygulandı. Bu esnada duyulması beklenen ‘pop’ sesi duyulmayınca güç maksimuma çıkıldı ve lazere bu şekilde devam edildi. Ancak maksimum güç uygulanmasına rağmen ‘pop’ sesi duyulmadı.

3.5. SİLİYER CİSİM TRANSPLANTASYONU

Deney hayvanlarının tek gözü çalışmaya alındı. Üst temporalden 15 bıçak yardımıyla kornea-skleral kesi ile ön kamaraya girildi. Viskoelastik madde (sodyum hyaluronate) ile ön kamara oluşturulduktan sonra graft doku pupili örtmeyecek şekilde iris üzerine veya açığı bölgesine yerleştirildi. Giriş yeri ödemlendirildikten sonra sızdırmazlık kontrolü yapıldı.

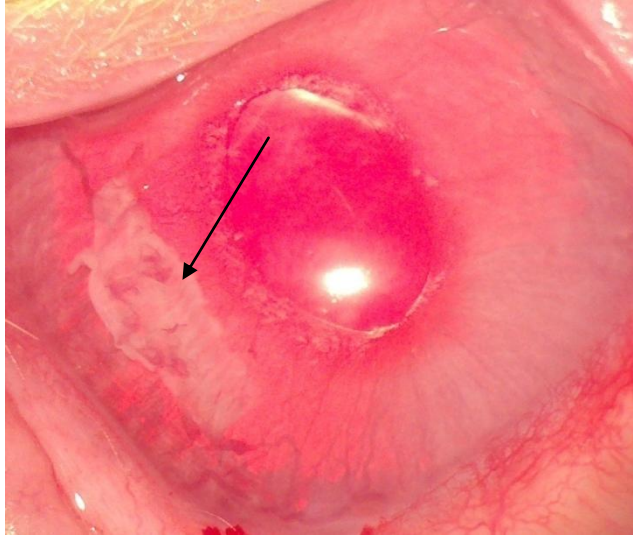
Tüm tavşanlara immunsupresyon amacıyla transplantasyon işleminden bir gün önce başlamak üzere gün aşırı siklosporin 20mg/kg IM enjeksiyonu yapıldı.

İki ana grup oluşturuldu (12'şer tavşan); ilk grubun (Grup 1) yarısında (6 tavşan)siliyer cisim iris üzerine transplante edilirken (Grup 1A) (Resim 2), diğer yarısında siliyer cisim açığı bölgesine transplante edildi(Grup1B) (Resim 3).

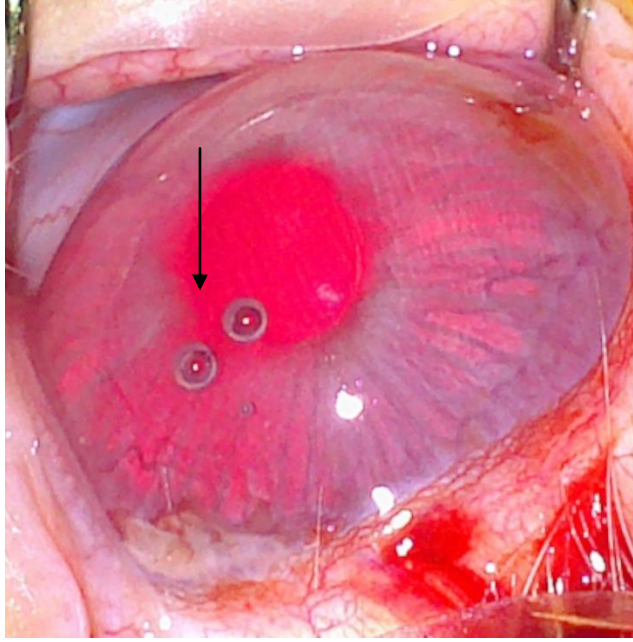
İkinci gruptaki (Grup 2) tüm tavşanlara işlem öncesi 360 derece transskleral diod lazer sikloablasyon işlemi uygulandı. İris üzerine transplante edilen grubun (Grup 2A) yarısına posterior subtenon (PST) enjeksiyonu yapılmazken (Grup 2A-1), diğer yarısına PST enjeksiyonu yapıldı (Grup 2A-2). Açığı bölgesine transplante edilen grubun (Grup 2B) yarısına PST enjeksiyonu yapılmazken (Grup 2B-1), diğer yarısına PST enjeksiyonu yapıldı (Grup 2B-2) (Tablo 2).

Tablo 2. Deneysel Çalışma Tasarımı

GRUP	SAYI	İŞLEM
GRUP 1	12	TRANS+IMMUNSUP.
1A	6	İRİS ÜZERİNE TRANS.
1B	6	AÇI BÖLGESİNE TRANS.
GRUP2	12	TSDSD+TRANS+IMMUNSUP.
2A	6	İRİS ÜZERİNE TRANS± PST
2A-1	3	İRİS ÜZERİNE TRANS+PST(-)
2A-2	3	İRİS ÜZERİNE TRANS+PST(+)
2B	6	AÇI BÖLGESİNE TRANS±PST
2B-1	3	AÇI BÖLGESİNE TRANS+PST(-)
2B-2	3	AÇI BÖLGESİNE TRANS+PST(+)



Resim 2. İris Üzerine Transplantasyon



Resim 3. Açı Bölgesine Transplantasyon

3.6. POSTOPERATİF TAKİP

Tavşanların işlem yapılan gözlerine 2 hafta Dekort (deksametazon 1mg/ml) damla 5*1, Exocin (ofloksasin %0.3) damla 5*1 tedavisi uygulandı. Ayrıca gün aşırı siklosporin 20mg/kg IM enjeksiyonu yapıldı.

3.7. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Deney sonrası bir ay yaşatılan hayvanların gözleri sakrifikasyon sonrası enükle edildi ve %4 tamponlu formolde 2 gün boyunca fikse edildi. Fiksasyon sonrasında makroskopik olarak graft'in yeri lokalize edildikten sonra anteroposterior düzlemde kesiler ile graft'in olduğu alanlar örneklendi. Örnekleme yaparken graft'in yerleştirildiği doku ile ilişkisinin korunmasına dikkat edildi. Doku takip işlemleri sonrası her örnekten 3-4 mikronluk kesitler alınarak hematoxilen-eozin ile boyandı.

Hazırlanan kesitler Olympus BX51 (Japan) mikroskop ile patoloğ tarafından kör olarak değerdendirildi. Değerdendirme yapılırken graft'in canlılığı (nekroz içerip içermediğı), epitel hücrelerinin morfolojisi, kaç sıralı epitel olduğı, epitel altında damarlarda konjesyon olup olmadığı, graft içinde ve çevresinde inflamatuvar hücrelerin olup olmadığı, graft stromasında fibrozis gelişip gelişmediğı değerdendirilerek skorlandı (Tablo 3a-b). Siliyer cisim epitel hücre özellikleri şu kriterler göz önüne alınarak değerdendirildi:

Epitel hücrelerinin korunup korunmadığı, mevcut ise tek sıralı ya da çift sıralı oluşu, sitoplazmik vakuoller içerip içermemesi, hücrelerde hidrops, sitoplazmasını kaybetmiş nükleuslar, iğsi hücrelerin varlığı, piknotik nükleuslar, dejenere hücrelerin olup olmadığı değerdendirildi.

Tablo 3a. Kesitlerde Histopatolojik İnceleme 1:Graft Dokusunu Histopatolojik Değerdendirmesi ve Skorlaması

Epitel hücresi, İnfamatuvar hücreler, Nekroz, Hemoraji, Fibrozis	
Skor 0: 0-24%	< ¼ graft dokusunda mevcut
Skor 1: 25-49%	½- ¼ graft dokusunda mevcut
Skor 2: 50-74%	¾-½ graft dokusunda mevcut
Skor 3: 75-99%	>¾ graft dokusunda mevcut
Skor 4: 100%	Tüm graft dokusunda mevcut

Tablo 3b. Kesitlerde Histopatolojik İnceleme 2

Epitelyal hücre özellikleri	Graft damarları	İnf. hücre
Skor 0: Tek ya da Çift sıralı, normal	Skor 0: Normal	-Yok
Skor 1: Tek ya da çift sıralı olup hafif değişiklikler içermesi	Skor 1: Konjesyone	-Lenfosit, plazma hücreleri
Skor 2: Tek ya da çift sıralı ve yaygın sitoplazmik vakuolizasyon		
Skor 3: Şiddetli epitelyal değ.(dejeneratif hücre, piknotik nükleus, iğsi hücre vs..)		
Skor 4: Epitel hücrelerinin olmaması		

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle incelendi.

$p < 0,05$ için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

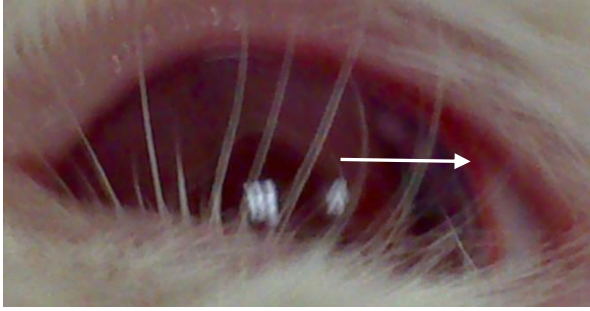
4. BULGULAR

4.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Transplantasyon sonrası 24. Saate kadar tüm graft dokularının rengi krem-beyazdı ve 48. Saaten sonra rengin kırmızıya döndüğü izlendi (Resim 4).



Postop 24. Saat Krem/Beyaz Renk



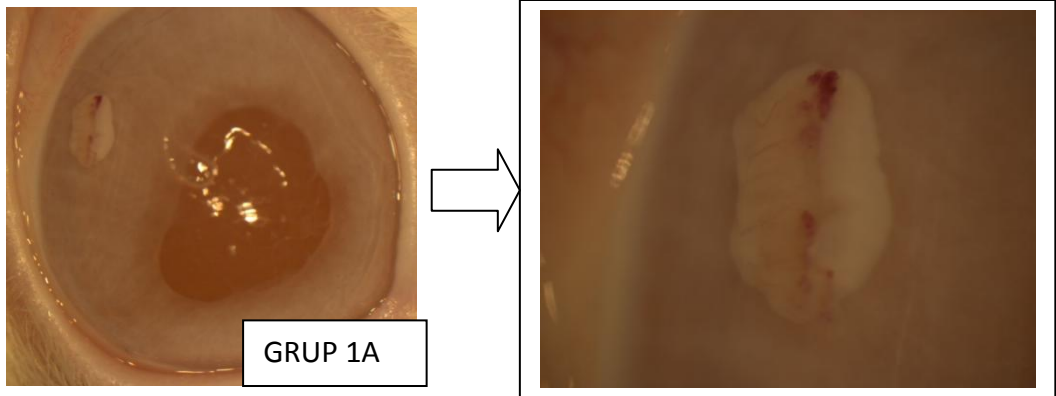
Postop 48. Saat Kırmızı Renk

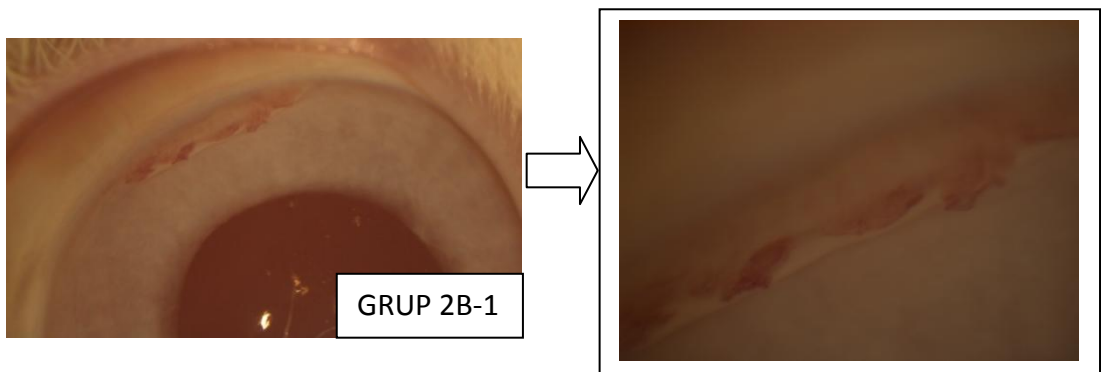
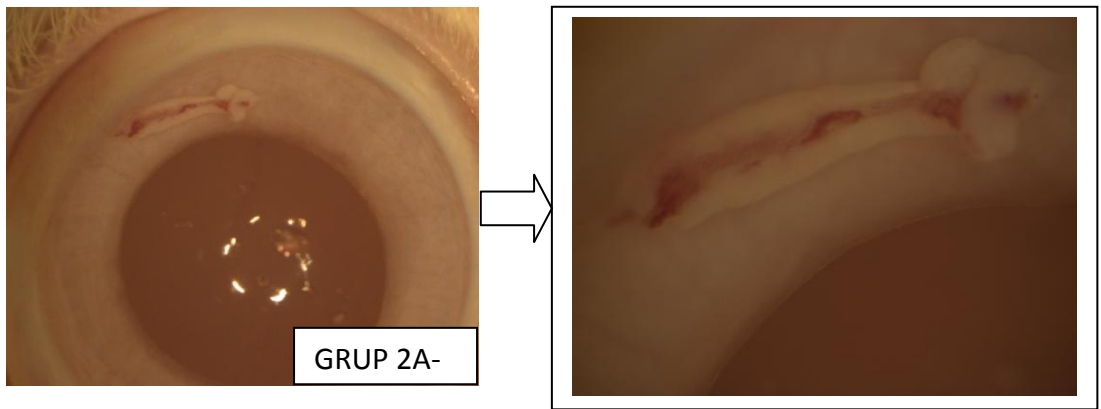
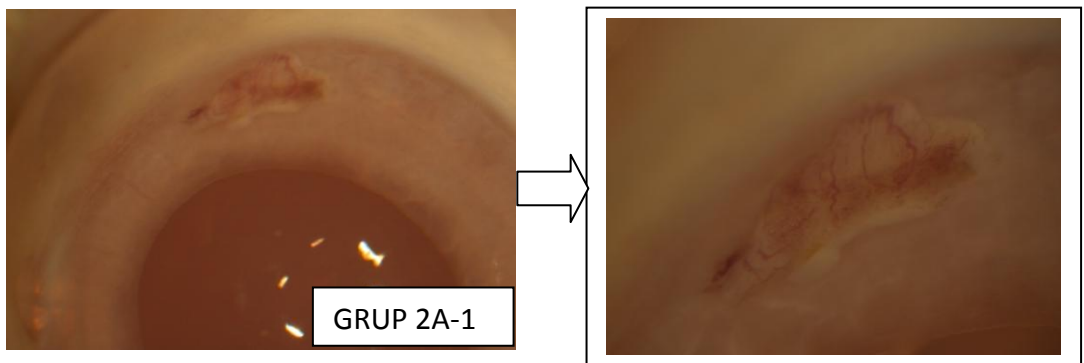
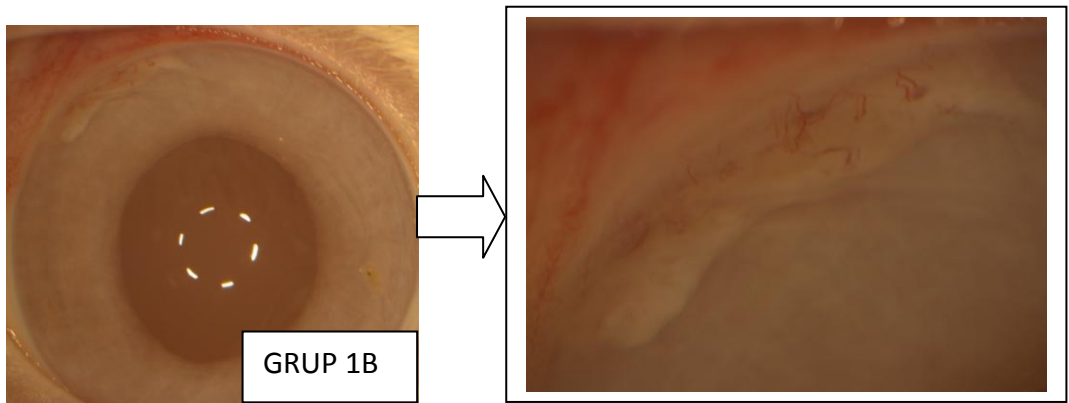
Resim 4. Postop Klinik Görünüm (24./48. Saat)

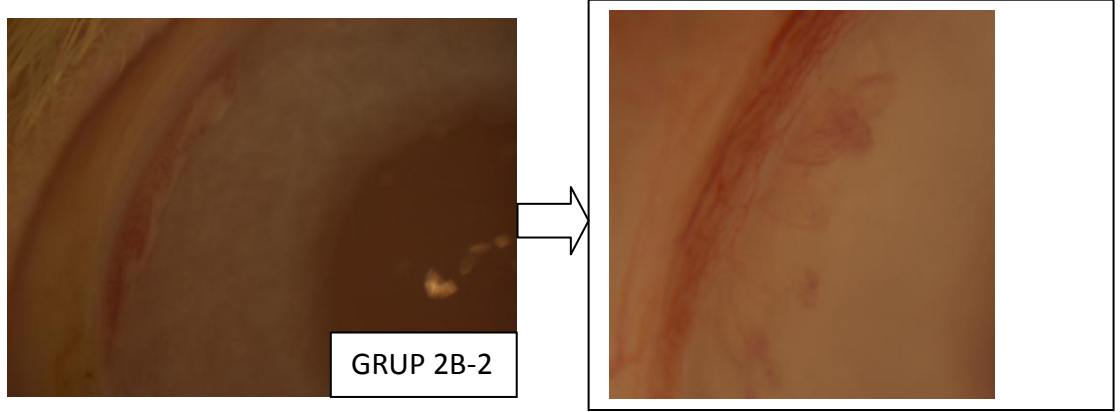
Grup 1B'ye ait bir tavşan postop 2. gün ex oldu. Yine aynı gruba ait iki tavşana da genel durum bozukluğu nedeniyle 2 doz siklosporin tedavisi sonrası immunsupresif tedavi verilmedi. Postop bir tavşanda yoğun korneal ödem, bir tavşanda da ön kamarayı $\frac{3}{4}$ oranında dolduran hifema izlendi. Takiplerde

bulgulara düzelme izlendi. Hiçbir tavşanda belirgin inflamasyon bulgusu izlenmedi. Yapılan günlük TO takiplerinde transskleral diod lazer yapılan grupta TO düşüklüğü saptanmaması, klinik olarak hipotoni bulguları olan korneal ödem veya korneal kırışıklık gibi bulguların olmaması, ayrıca çoklu sedasyonun tavşanların genel durumunu bozup erken ölme ihtimallerini arttırması nedeniyle tavşanlarda tansiyon takibi yapılmaktan vazgeçildi. Ve çalışmanın primer amacı siliyer cisim transplantasyonunun uygulanabilirliği, lokalizasyonu, graft yaşamasını etkileyen faktörler, fonksiyon gösterip göstermeyeceğini araştırmak olarak değiştirildi.

Tüm tavşanlara postoperatif 2 hafta topikal deksametazon 1mg/ml, ofloksasin %0.35*1 tedavisi uygulandı. Postop bir ay sonra tüm tavşanlar ketamin (35mg/kg; IM) + xylazin (5mg/kg; IM) anestezisi sonrası kulak venlerinden yüksek doz xylazin verilerek sakrifiye edildiler. Bu aşamada klinik görünüm açısından gruplar arasında bir farklılık izlenmedi. Graft doku içerisinde belirgin vaskülarizasyon izlenirken, hemoraji, nekrotik doku izlenmedi (Resim 5).





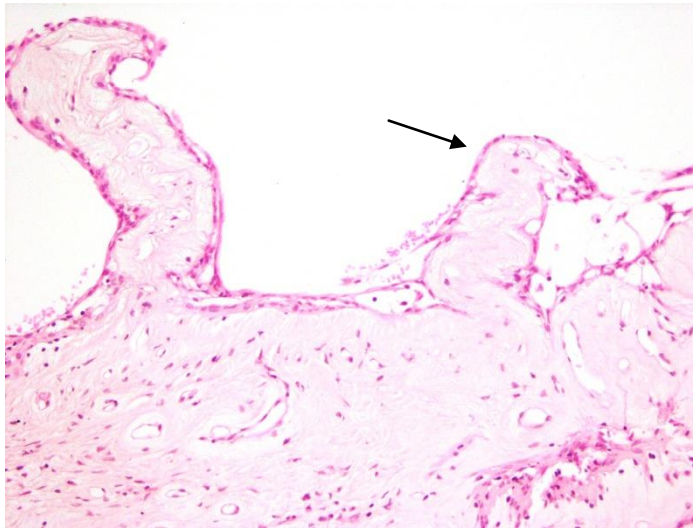


Resim 5. Postop 1. Ay Klinik Görünüm

4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

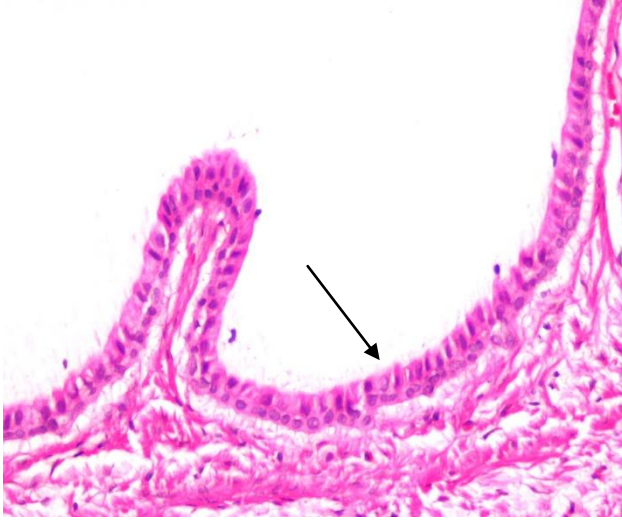
Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

Grup 1A'da 6 transplante siliyer cisimciğin %50'sinde epitel hücrelerinin korunmuş olduğu (skor 1), tüm graftlerde inflamatuvar hücre, hemoraji, fibrozis ve nekrozun Skor 0 olduğu görüldü. Graftlerin %50'sinde damarlar normal saptanırken,%50'si konjesyone idi. Siliyer cisimciğin epitel hücrelerinin %83,3'ünde epiteltek sıralı olup morfolojik olarak hafif değişiklikler izlendi(Resim 6). %16,7'sinde çift sıralı hafif değişiklikler saptandı.



Resim 6. Tek Sıralı Epitel ve Bazı Alanlarda Epitel Kaybı (OK) (H&E X200)

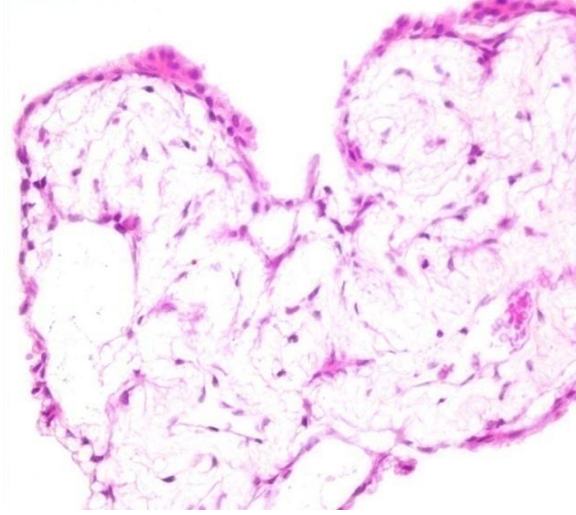
Grup 1B'da 6 transplante siliyer cisimciğin %66,7'sinde epitel hücrelerinin korunmuş olduğu (skor 2), tüm graftlerde hemoraji, fibrozis ve nekrozun Skor 0 olduğu görüldü. İnflamatuvar hücreler açısından değerlendirildiğinde graftlerin %50'sinde skor 0 saptanırken, %33,3'ünde skor 1, %16,7'sinde skor 2 saptandı (İmmüsupresif tedavi almayan 2 tavşan bu grupta idi). Graftlerin hepsinde damarlar konjesyone saptandı. Epitel hücrelerinin %16,7'si çift sıralı normal (Resim 7), % 50'sinde çift sıralı hafif değişiklikler, %16,7'sinde çift sıralı yaygın değişiklikler saptandı.



Resim 7. Siliyer cisimcikte çift sıralı normal epitel (H&EX400)

Grup 2A-1'de 3 transplante siliyer cisimciğin %66,7'sinde epitel hücrelerinin korunmuş olduğu (skor 3), tüm graftlerde hemoraji, fibrozis ve nekrozun Skor 0 olduğu görüldü. Graft dokularının %66,7'sinde skor 0 düzeyinde geri kalanında skor 2 düzeyinde inflamatuvar hücre saptandı. Graft damarlarının

ise %66,7'sinin konjesyone olduğu izlendi. Epitel hücrelerinin %66,7'si tek sıralı normal(Resim 8), % 33,3'si çift sıralı normal saptandı.



Resim 8. Tek sıralı epitel, Normal (H&E X400)

Grup 2A-2'de 3 transplante siliyer cisimciğin %66,7'sinde epitel hücrelerinin korunmuş olduğu (skor 2), tüm grafterde hemoraji, inflamatuvar hücre, fibrozis ve nekrozun Skor 0 olduğu görüldü. Ayrıca graft damarlarının hepsinin konjesyone olduğu izlendi. Epitel hücrelerinin %66,7'si çift sıralı normal, % 33,3'ünde tek sıralı hafif değişiklikler saptandı.

Grup 2B-1'de 3 transplante siliyer cisimciğin %100'ünde epitel hücrelerinin korunmuş olduğu (skor 2), tüm grafterde hemoraji, inflamatuvar hücre, fibrozis ve nekrozun Skor 0 olduğu görüldü. Ayrıca graft damarlarının hepsinin konjesyone olduğu izlendi. Epitel hücrelerinin %100'ünde hücre zedelenmesinin bir göstergesi olan tek sıralı yaygın sitoplazmik vakuolizasyon saptandı.

Grup 2B-2’de 3 transplante siliyer cisimciğin %66,7’sinde epitel hücrelerinin korunmuş olduğu (skor 1), tüm graflerde hemoraji, fibrozis ve nekrozun Skor 0 olduğu görüldü. Ayrıca graft damarlarının hepsinin konjesyone olduğu izlendi. Graft dokuların %66,7’sinde inflamatuvar hücre yoğunluğu skor 1, geri kalanı ise skor 0 saptandı. epitel hücrelerinin %66,7’sinde tek sıralı hafif değişiklikler, %33,3’ ünde çift sıralı hafif değişiklikler saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Epitel Hücresi	Sıklık	Yüzde
1A	Skor 1	3
	Skor 2	1
	Skor 3	2
	Toplam	6
1B	Skor 1	1
	Skor 2	4
	Skor 3	1
	Toplam	6
2A2	Skor 2	2
	Skor 3	1
	Toplam	3
2A1	Skor 2	1
	Skor 3	2
	Toplam	3
2B2	Skor 1	2
	Skor 4	1
	Toplam	3
2B1	Skor 2	3
	Toplam	3

İnflamatuvar Hücre		Sıklık	Yüzde
1A	Skor 0	6	100,0
1B	Skor 0	3	50,0
	Skor 1	2	33,3
	Skor 2	1	16,7
	Toplam	6	100,0
2A2	Skor 0	3	100,0
2A1	Skor 0	2	66,7
	Skor 2	1	33,3
	Toplam	3	100,0
2B2	Skor 0	1	33,3
	Skor 1	2	66,7
	Toplam	3	100,0
2B1	Skor 0	3	100,0

Nekroz		Sıklık	Yüzde
1A	Skor 0	6	100,0
1B	Skor 0	6	100,0
2A2	Skor 0	3	100,0
2A1	Skor 0	3	100,0
2B2	Skor 0	3	100,0
2B1	Skor 0	3	100,0

Hemoraji		Sıklık	Yüzde
1A	Skor 0	6	100,0
1B	Skor 0	6	100,0
2A2	Skor 0	3	100,0
2A1	Skor 0	3	100,0
2B2	Skor 0	3	100,0
2B1	Skor 0	3	100,0

Fibrozis		Sıklık	Yüzde
1A	Skor 0	6	100,0
1B	Skor 0	6	100,0
2A2	Skor 0	3	100,0
2A1	Skor 0	3	100,0
2B2	Skor 0	3	100,0
2B1	Skor 0	3	100,0

Epitel hücre özellikleri		Sıklık	Yüzde
1A	Tek-Çift sıralı hafif değ.	6	100,0
1B	Tek-Çift sıralı normal	1	16,7
	Tek-Çift sıralı hafif değ.	4	66,7
	Stoplazmik Vakuolizasyon	1	16,7
	Toplam	6	100,0
2A2	Tek-Çift sıralı normal	2	66,7
	Tek-Çift sıralı hafif değ.	1	33,3
	Toplam	3	100,0
2A1	Tek-Çift sıralı normal	3	100,0
2B2	Tek-Çift sıralı hafif değ.	3	100,0
2B1	Stoplazmik Vakuolizasyon	3	100,0

Graft damar		Sıklık	Yüzde
1A	Normal	1	100,0
	Konjesyone	3	50,0
	Konjesyone	3	50,0
	Toplam	6	100,0
1B	Konjesyone	6	100,0
2A2	Konjesyone	3	100,0
2A1	Normal	1	33,3
	Konjesyone	2	66,7
	Toplam	3	100,0
2B2	Konjesyone	3	100,0
2B1	Konjesyone	3	100,0

İnflamatuvar hücre		Sıklık	Yüzde
1A	Yok	6	100,0
1B	Yok	4	66,7
	Lenfosit-plazma hücresi	2	33,3
	Toplam	6	100,0
2A2	Yok	3	100,0
2A1	Yok	2	66,7
	Lenfosit-plazma hücresi	1	33,3
	Toplam	3	100,0
2B2	Yok	1	33,3
	Lenfosit-plazma hücresi	2	66,7
	Toplam	3	100,0
2B1	Yok	3	100,0

Graft dokularla tavşan gözlerinden elde edilen hiçbir işlem görmemiş siliyer cisimlerin histopatolojik özellikleri karşılaştırıldığında; Grup 1’de epitel hücre yoğunluğu ve özellikleri haricinde diğer parametrelerde fark saptanmazken, Grup 2 ile normal siliyer cisim arasında anlamlı fark saptanmadı. Nekroz, hemoraji ve fibrozisin normal siliyer cisimle graft dokusunda benzer saptanması ve inflamatuvar hücre yoğunluğu ve morfolojik özelliklerinin anlamlı olarak farklı saptanmaması graft dokunun tuttuğu ve işlev gördüğünün bir bulgusu olarak yorumlandı (Tablo 5). Ayrıca graft doku ile iris arasındaki bağlantı histolojik olarak gösterildi (Resim9).

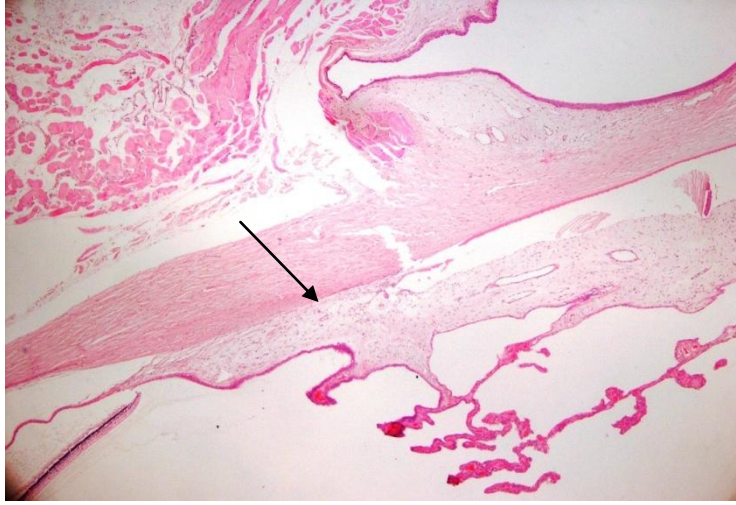
Tablo 5. Graft Doku-Siliyer Cisim Karşılaştırması

Grup1-Siliyer Cisim	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatuar hücre	Nekroz	Hemoroji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatuar hücre öz.
p değeri	0,018	0,097	1,000	1,000	1,000	0,026	0,462	0,186

Grup 1-Epitel hücre yoğunluğu ve özellikleri haricinde diğer parametrelerde fark saptanmamıştır

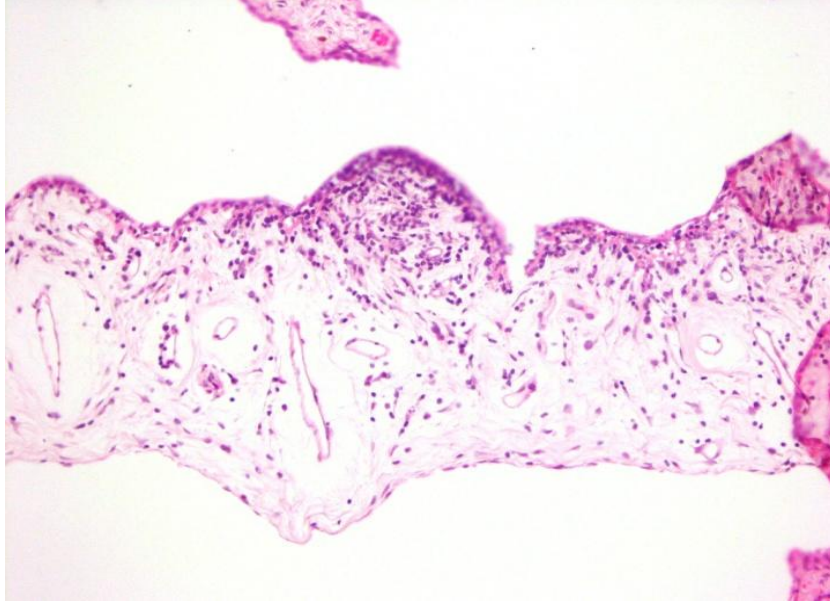
Grup2-Siliyer Cisim	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatuar hücre	Nekroz	Hemoroji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatuar hücre öz.
p değeri	0,058	0,097	1,000	1,000	1,000	0,368	0,085	0,096

Grup2-Siliyer Cisim Karşılaştırması: Hiçbir parametrede anlamlı fark saptanmamıştır.



Resim 9.Graft- İris Bağlantısı (OK) (H&E X100)

İmmünyüpresyon verilmeyen tavşanlarla (2 tavşan) verilen tavşanların histopatolojik verilerini değerlendirdiğimiz zaman immünyüpresif almayan grupta graft ve alıcı yatakta belirgin yüksek inflammatuar hücrelerin olduğu saptanmıştır (Resim 10). Rejeksiyonun bir göstergesi olan alıcı yataktaki lenfosit ve plazma hücrelerinin bu iki tavşanda da mevcut olduğu izlenmiştir (Tablo 6).



Resim 10. Epitel Altında İnflamasyon (H&E X200)

Tablo 6. İmmünesupresif (+)/(-) olan Grupların Karşılaştırması

İmmün Supresyon (+)/(-)	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatur hücre	Nekroz	Hemoroji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatur hücre öz.
p değeri	0,596	0,000	1,000	1,000	1,000	0,596	0,409	0,000

Graft ve Alıcı yatakta inflamatur hücre sayısı immünesupresif tedavi almayan grupta yüksek saptanmıştır.

Tüm histopatolojik bulgular açısından ana gruplar değerlendirildiğinde; grup1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7.Grup1- Grup2 Karşılaştırılması

Grup 1- Grup 2	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatur hücre	Nekroz	Hemoroji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatur hücre öz.
p değeri	0,371	1,000	1,000	1,000	1,000	0,473	0,284	0,623

Gruplar arasında hiçbir parametrede fark saptanmamıştır.

Grup 1 ve Grup 2 kendi içinde değerlendirildiğinde Grup 1A-1B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (Tablo 8), Grup2A-2B epitel hücre özellikleri haricindeki hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Grup 2A'daki gözlerin %50'si çift sıralı normal, %33,3 tek sıralı normal ve %16,7'sinde tek sıralı hafif değişiklikler saptanmışken; Grup 2B'deki gözlerin %50'si tek sıralı yaygın sitoplazmik vakuolizasyon, %33,3'ünde tek sıralı hafif değişiklikler ve %16,7'sinde çift sıralı hafif değişiklikler saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 8. Grup 1A-1B Karşılaştırması

Grup 1A- Grup 1B	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatur hücre	Nekroz	Hemoroji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatur hücre öz.
p değeri	0,670	0,058	1,000	1,000	1,000	1,000	0,056	0,138

Gruplar arasında hiçbir parametrede fark saptanmamıştır.

Tablo 9.Grup 2A-2B Karşılaştırması

Grup 2A- Grup 2B	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatur hücre	Nekroz	Hemoroji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatur hücre öz.
p değeri	0,195	0,673	1,000	1,000	1,000	0,005	0,317	0,523

Epitel hücre özellikleri haricinde hiçbir parametrede fark saptanmamıştır.

Enflamasyonu önlemek amacıyla posterior subtenon enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan gruplar incelendiğinde; 2B1-2B2 grupları arasındaki epitel hücre özellikleri haricinde tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. PST(+)/(-) Grupların Karşılaştırılması (Grup 2A1- 2A2, 2B1-2B2)

Grup 2A1- Grup 2A2	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatur hücre	Nekroz	Hemoraji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatur hücre öz.
p değeri	0,456	0,317	1,000	1,000	1,000	0,317	0,317	0,317

2A1-2A2: Gruplar arasında hiçbir parametrede anlamlı fark saptanmadı

Grup 2B1- Grup 2B2	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatur hücre	Nekroz	Hemoraji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatur hücre öz.
p değeri	0,480	0,114	1,000	1,000	1,000	0,025	1,000	0,114

2B1-2B2: Epitel hücre özellikleri haricindeki diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmadı.

Normal siliyer cisimle transskleral diod lazer yapılan siliyer cisim kıyaslandığında epitel hücre özellikleri hariç diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11). Özellikle nekroz ve fibrozisin benzer saptanması transskleral diod lazerin istenilen etkiyi yaratmadığı olarak değerlendirildi.

Tablo 11. Diod Lazer Uygulanan – Normal Siliyer Cisim Karşılaştırması

SİLİYER CİSİM (diod lazer(+)/ normal)	Epitel hücre yoğunluğu	İnflamatur hücre	Nekroz	Hemoroji	Fibrozis	Epitel hücre öz.	Graft Damar.	İnflamatur hücre öz.
p değeri	0,158	1,000	1,000	1,000	1,000	0,057	0,648	1,000

Hiçbir parametrede anlamlı fark saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Siliyer cismin; travma, cerrahi veya inflamasyon nedeniyle irreversible hasarı sonucu görmeyi kaybetmek ağır bir durumdur. Maalesef, tahrip olan siliyer cismin tedavisi veya fonksiyon göstermesi için uyarılması söz konusu değildir ve bu kişilerde oküler hipotoni, fitizis bulbi gelişimi kaçınılmaz sonudur. Bu konuda yapılabilecek en ümit verici işlem hasarlı doku ile sağlam dokunun yer değiştirmesi gibi görünmektedir. Eğer transplante edilen doku rejekte olmazsa, iyi damarlanırsa ve epitelyal komponentleri işlev görürse aköz sekresyonu yapabilir ve böylece hasarlı dokunun eksik işlevini yerine getirebilir. Transplante doku tarafından aközün yeterli üretimi intraoküler basıncın yeterli olmasını sağlamakla birlikte hipotoniye sekonder oluşan değişikliklerin geri dönüşüne de imkân verecektir.

Biz bu çalışmamızda; tavşan gözlerinde ön kamarada allograft siliyer cismin yaşayabileceğini göstermeyi başardık. Ön kamara bir dokunun yaşayabilmesi için gerekli besinlerin varlığı açısından yeterli bir alandır ve daha önce birçok solid organ transplantasyonu için kullanılmıştır(korneal, pankreatik, deri, tiroid vs..). Tüm bu çalışmaların sonuçları göstermiştir ki; uzun dönem sonuçlarda histopatolojik başarısızlığın temel sebebi ön kamarada oluşan immunolojik red reaksiyonudur (29). Bizim çalışmamızda da immunsupresif tedavi almayan tavşanlarda rejeksiyon izlenmiştir. Bu durum muhtemelen zengin kapiller ağ ve vasküler anastomoza sahip graft-iris dokusu arasındaki bağlantı esnasında donör antijenlerine alıcı immun yanıtın verdiği orantısız cevapla ilişkilidir.

Siklosporin; transplant rejeksiyonları tedavisinde ve profilaksisinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (30). Jovanik-Pandova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ön kamarada iris üzerine yerleştirilen siliyer cisim graft dokusunun immunsupresif tedavi almayan grupta rejeksiyona uğradığı saptanmıştır (31). Çalışmamızda immunsupresif alan tavşanlar (1 tavşan hariç) rejeksiyon olmadan deney sonuna kadar yaşamışlardır. Ölen bir tavşanında deneyin ilk günlerinde ölmesi ve sadece 2 doz immunsupresif tedavi alması ölüm sebebinin immunsupresif tedaviye sekonder olmadığını desteklemektedir. Siklosporin alan grupların histopatolojik incelemelerinde lenfosit infiltrasyonunun izlenmemesi bu ilacın siliyer cisim graft rejeksiyonunu engellediğini göstermektedir.

İmmunolojik parametreler dışında graft yaşaması için gerekli olan bir diğer parametre de intakt vaskularizasyondur. Donör dokunun damarlarının erken dönemde alıcı dokuyla irtibata geçmesi ve donörün dolaşımının sağlanması gerekmektedir. Bu çalışma göstermektedir ki; iris ön yüzüne veya açığı bölgesine yerleştirilen siliyer doku grafiti iris ve açığı bölgesi damarlarından revaskülarize olabilmektedir.

Soğuk perfüzyon ve saklama donör dokunun iskemik toleransını artırmakta ve hücre hasarının daha az olmasını sağlamaktadır (32). Soğuk (4°C) University of Wisconsin Solusyonu (UW) en efektif perfüzyon solusyonlarından biridir (33). UW solusyonu damar içindeki kanın yerini almakta, damar duvarını geçemeyen iyonları içermekte ve böylece hücre şişmesini minimize etmektedir. Ayrıca UW solusyonu hücre içi potasyum kaybını önlemek için yüksek

konsantrasyonda potasyum içermektedir (34). Jovanik-Pandova ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Wisconsin solusyonu ile perfüze edilen graft dokuların vaskülarizasyonlarının ve yaşama ihtimalinin daha çok olduğu saptanmıştır (31). Çalışmamızda donör siliyer cisimlerin UW solusyonunda bekletilmesi graft yaşamasını uzatan faktörlerden biridir.

Siliyer cisim grafitinin hangi lokalizasyona yerleştirilmesi gerektiğinde bir tartışma konusu olmuştur. İris posterioruna, siliyer cismin normal lokalizasyonuna ulaşmak zor ve travmatik olduğu için ulaşımı kolay olan ön kamarada 2 farklı lokalizasyon (iris üzerine ve açığı bölgesine) denenmiştir ve yerleştirilen graft dokuların sonuçları irdelendiğinde gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Siliyer cisim hasarı olan gözler genellikle enflame gözlerdir ve sakin bir göze göre enflame gözün verdiği yanıt farklı olmaktadır. Bu sebeple hem hipotoni oluşturmak hemde enflamasyonu tetiklemek amacıyla bir gruba (Grup2) transskleral diod lazer uygulanmış ve antiinflamatuvar etki gösteren steroid enjeksiyonunun etkinliği araştırılmıştır. Histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde diod lazer ile siliyer cisim destrüksiyonunun etkili yapılamadığı görülmüştür, belirgin enflamasyon oluşturulamadığı için steroid enjeksiyonu yapılan ve yapılmayan gruplar arasında sonuçlar açısından fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak; siliyer cisim hasarı sonucu oluşan hipotoni tedavisi olmayan bir durumdur. Günümüzde kronik hipotoninin en ümit verici tedavisisiliyer cisim transplantasyonu olarak görünmektedir. Bu çalışma immunsupresif baskı altında

allograft siliyer cismin ön kamarada iris üzerine veya açý bölgesine transplantının etkili bir yöntem olduđunu göstermektedir.

Bu çalışmada eksik yönler; elektron mikroskopik olarak graft dokunun incelenerek hücresel özelliklerinin irdelenmemesi, ÖS anjiografisi ile vaskülarizasyonun daha detaylı gösterilememesi, graft fonksiyonunu ve aköz salınımı olup olmadığını gösterecek bir parametrenin bulunup değerlendirilememesi ve transplante edilen dokunun kısa dönem sonuçlarının incelenerek uzun dönem sonuçlarının irdelenmemesidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak siliyer cisim hasarı ve sonucunda oluşan hipotoninin en ümit verici çözümü siliyer cisim transplantasyonu olarak görülmektedir. Yeterli immunsupresif desteği altında graft dokunun yerleştirilmesi için ön kamara uygun bir alan gibi görünmektedir.

Bu çalışma immunsupresif desteği altında siliyer cisim transplantasyonunun etkili bir yöntem olup olmadığını, graft dokunun farklı lokalizasyonlara yerleştirilmesindeki farklar ve hipotoni modeli oluşturulmaya çalışılarak bu durumun etkinlik üzerine etkilerini araştıran ilk çalışmadır.

İris üzerine veya açılı bölgesine transplantın, graft yaşamı açısından farklı bir etkinlik yaratmadığı saptanmıştır.

Albino tavşanlarda uygun lokalizasyona, 360 derece yüksek doz transskleral diod lazer uygulamasının hipotoni modeli oluşturmada etkin bir yöntem olmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Duke-Elder, S., Wybar, K.C., 1961. The anatomy of the visual system. In: Duke-Elder, S. (Ed.), System of Ophthalmology, second ed. Henry Kimpton, London, pp. 146–148.
- 2- Hermann, D.S., 1996. Postsurgical hypotony: relationship to fistulization, inflammation, chorioretinal lesions, and the vitreous. *Surv. Ophthalmol.* 41, 97–124.
- 3- Coleman, D.J., 1995. Evaluation of ciliary body detachment in hypotony. *Retina-J. Ret. Vit. Dis.* 15, 312–318.
- 4- Demeler, U., 1998. Surgical management of ocular hypotony. *Eye* 2, 77–70’Connell, S.R., Majji, A.B., Humayun, M.S., 2000. The surgical management of hypotony. *Ophthalmology* 107, 318–323
- 5- Hogan, M. F, Alvarado, J. A, & Weddell, J. E. *Histology of the Human Eye.* Philadelphia, WB Saunders, 269; (1971).
- 6- Smelser GK; Electron microscopy of a typical epithelial cell and of the normal human ciliary process *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 70: 738,(1966).
- 7- Morrison, J. C. Van Burskirk EM: Anterior collateral circulation in the primate eye. *Ophthalmology* 90:707,(1983).Funk, R. Rohen JW: Scanning electron microscopy study on the vasculature of the human anterior eye

- segment, specially with respect to the ciliary processes. *Exp EyeRes* 51:651, (1990).
- 8- Caprioli J. The ciliary epithelia and aqueous humor. Chapter 7 Adler's *Physiology of the Eye*. Hart WM. Ninth edition. St. Louis. Mosby-Year Book 1992; 228-247
 - 9- Kitada, S, Shapourifar-tehrani, S, & Smyth, R. J. Lee DA: Characterization of human and rabbit pigmented and nonpigmented ciliary body epithelium. *Eye Res* 10:409, (1991).
 - 10- Tripathi RC, Chalam KV, Cibis GW, Kardon RH, Tripathi BJ, Van Kuijk FJGM, Weleber RG, Wand M, Orbit and ocular adnexia, Chapter 1, Anatomy, Part 1, Fundamentals and Principles of Ophthalmology, Section 2, Basic and Clinical Science Course, Denny M, Taylor F, eds, San Francisco, American Academy of Ophthalmology, 1999-2000, 9-45.
 - 11- Shields B: Aqueous humor dynamics I. Anatomy and physiology. *Textboo of Glaucoma*. Third edition. Baltimore. Williams-Wilkins, 1992; 5-36.
 - 12- Morrison JC, Freddo TF. Anatom, microcirculation and ultrastructure of the ciliary body. Chapter 6. *The Glaucomas*. Volume I. Ritch R, Shields MB, Krupin T . Second edition. St. Louis. Mosby-Year Book 1996; 125-138.
 - 13- Bruce Shields MAqueous humor dynamics: Anatomy and Physiology. In *Textbook of glaucoma*. Williams & Wilkins, Fourth edition,(1997). , 5-31.
 - 14- Streeten BW. The ciliary body. In: Duane TD, Jaeger EA, eds: *Biomedikal Foundations of Ophthalmology*. Philadelphia: Lippincott; 1995.63

- 15- Jack J. Wanski. The Glaucomas. Chapter 8. Clinical Ophthalmology. Third edition. Glasgow. Butterworth-Hainemann. 1997; 233-284.
- 16- Krupin T: Aqueous Dynamics, Manual of Glaucoma. New York. Churchill Livingstone, 1988; 1-5.
- 17- Krupin T, Civan M. Physiologic basis of aqueous humor formation. Chapter 12. The Glaucomas. Volume I. Ritch R, Shields MB, Krupin T. Second edition. St. Louis. Mosby-Year Book 1996; 251-280
- 18- Drecal EL, Rohen JW. Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. Chapter 5. The Glaucomas. Volume I. Ritch R, Shields MB, Krupin T. Second edition. St. Louis. Mosby-Year Book 1996; 89-123. Jack J. Wanski. The Glaucomas. Chapter 8. Clinical Ophthalmology. Third edition. Glasgow. Butterworth-Hainemann. 1997; 233-284.
- 19- Pederson JE (1996): Ocular hypotony. In: Ritch R, Shields MB & Krupin T (eds) The glaucomas, 2nd edn. St. Louis: Mosby 385–395.
- 20- Hermann, D.S., 1996. Postsurgical hypotony: relationship to fistulization, inflammation, chorioretinal lesions, and the vitreous. *Surv. Ophthalmol.* 41, 97–124
- 21- McCuen BW, Landers MB, Machemer R (1985) The use of silicone oil following failed vitrectomy for retinal detachment with advanced proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology* 92:1029-1034. Morse LS, McCuen BW, Machemer R (1990) Relaxing retinotomies: analysis of anatomic and visual results. *Ophthalmology* 97:642-647

- 22- D. Jackson Coleman, MD.: Evaluation of Ciliary body detachment in hypotony. *Retina*. 1995;15:312-318.
- 23- Kim HC, Hayashi A, Shalash A, et al.: A model of chronic Hypotony in the rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236:69-74.
- 24- Charles C. Barr, MD, Mei Ying Lai, et al.: Postoperative Intraocular Pressure abnormalities in the silicone study *Ophthalmology*. 1993;100:1629-1635.
- 25- Coleman, D.J., 1995. Evaluation of ciliary body detachment in hypotony. *Retina-J. Ret. Vit. Dis*. 15, 312–318.
- 26- J. Fernando Arevalo, MD, Reinaldo A. Garcia, MD, Carlos F. Fernandez, MD.: Anterior segment inflammation and Hypotony after posterior segment surgery. *OPhthalmol Clin N am*. 2004;17:527-537.
- 27- Yoshida, et al.: Management of severe hypotony with intravitreal injection of viscoelastics. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140:952-954.
- 28- Marco A. Zorbin, MD, Ronal G. et al.: Dissection of epiciliary tissue to treat chronic hypotony after surgery for retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Retina*. 1991;11:208-213.
- 29- Niederkorn, J.Y., 1989. Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv. Immunol*. 48, 191–226.
- 30- Faulds, D., Goa, K.L., Benfield, P., 1993. Cyclosporin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs* 46, 953–1040.

- 31- L. Jovanovik-Pandova, P. G. Watson; Ciliary tissue transplantation in the rabbit; *Experimental Eye Research* 82 (2006) 247-257
- 32- Belzer, F.O., Southard, J.H., 1988. Principles of solid organ preservation by cold storage. *Transplantation* 45, 673–676.
- 33- Collins, G.M., 1997. What solutions are best? Overview of flush solutions. *Transplant. Proc.* 29, 3543–3544. Mühlbacher, F., Langer, F., Mittermayer, C., 1999. Preservation solution for transplantation. *Transplant. Proc.* 31, 2069–2070.
- 34- Hauet, T., Goujon, J.M., Vandewalle, A., 2001. To what extent can limiting cold ischaemia/reperfusion injury prevent delayed graft function? *Nephrol. Dial. Transplant.* 16, 1982–1985.

8. ÖZET

Siliyer epitel aköz humor üretiminden sorumludur, aköz humor protein içermemekle birlikte lens ve diğer göz içi yapıların beslenmesini sağlamaktadır. Optimal bir görme sağlanabilmesi için sıvının şeffaf olması ve intraoküler basıncı korumak amaçlı yeterli miktarda aköz salgınımı gerekmektedir.

Travmaya veya enflamasyona sekonder siliyer cisim disfonksiyonu, siliyer cisim dekolmanı, tümör cerrahisinde geniş siliyer cisim parçası eksize edilmesi gibi sebeplerden dolayı yetersiz aköz salgınımı gerçekleşebilir. Tüm bu koşullar genellikle geri dönüşümlü olan akut oküler hipotoniye sebep olurlar. Kronik – progresif hipotoni; gözde irreversible yapısal ve fonksiyonel değişikliklere, korneaskleral büzüşmelere ve nöronal atrofiye sebep olmaktadır ve bu değişikliklerin devam etmesi durumunda fitizis bulbiye yol açıp görme kaybına sebep olmaktadır.

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda hasarlı siliyer cisimi, aköz salgınımı açısından uyuracak medikal ve cerrahi tedavi bulunamamıştır.

Biz bu çalışmamızda; allograft siliyer cisim temini sonrası tavşanların yarısına preop 360 derece transskleral diod lazer uygulayıp diğer yarısına uygulamadan, ön kamarada iris üzerine veya açılı bölgesine allograft siliyer cisimleri transplante ettik. 2 tavşan hariç tüm tavşanlara gün aşırı IM siklosporin enjeksiyonu yaptık ve tüm tavşanları 1 ay yaşattık. 1. Ay sonunda sakrifizasyon sonrası enükle ettiğimiz gözlerdeki graft dokuları histopatolojik olarak inceledik ve bu örnekleri normal tavşan siliyer cisimleriyle karşılaştırdık. Tüm gruptaki transplante siliyer cisimleri normal siliyer cisimlerle histopatolojik olarak

kıyaslandığımızda aralarında fark olmadığını izledik ve iris ile graft dokusu arasındaki bağlantıyı histopatolojik olarak göstermeyi başardık.

İmmünespresif tedavi alamayan iki tavşanda da red reaksiyonu izlenirken, diod lazer yapılan grubun siliyer cisim incelendiğinde transskleral diod lazerin siliyer cisim ablyasyonunda yetersiz kaldığı saptadık.

Çalışmamızda; immünespresif tedavi altında allograft siliyer cisim transplantasyonunun hipotoni tedavisinde etkili bir yöntem olabileceği, iris üzerine veya açı bölgesine yerleştirilen graft dokusunun yaşaması açısından histopatolojik sonuçlarının benzer özelliklere sahip olduğu ve albino tavşanlarda hipotoni oluşturmak için transskleral diod lazerin yetersiz kaldığı gösterilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: siliyer cisim transplantasyonu, hipotoni

9. SUMMARY

Ciliary epithelium is responsible of aqueous humour production. Aqueous humor does not contain any protein but provides nutrition for the lens and the other intraocular structures. Liquid must be transparent for the optimal vision and the aqueous production must be enough for maintaining intraocular pressure.

Insufficient aqueous humor production could be resulted due to ciliary body dysfunction secondary to trauma or inflammation, ciliary body detachment, removal of a large part of ciliary body during tumor excision surgery. Mostly these situations cause reversible acute ocular hypotony. Chronic progressive hypotony causes irreversible structural and functional changes in the eye, corneascleral puckering, neuronal atrophy and if these changes continue it could result in phtysis bulbi and visual loss. Up to now studies could not find the medical or surgical treatment that stimulates damaged ciliary body for aqueous secretion.

In this study we obtained allograft ciliary body and then we transplanted these allograft ciliary body on iris surface or angle in the anterior chamber of the rabbits after application of 360 degrees of transscleral diode laser to half of the rabbits and without laser to the other half. Except two of them we gave intramuscular cyclosporine injection on alternate days to whole rabbits and made them live for 1 month. After sacrifice at the end of 1 month we examined the graft tissue in the enucleated eyes histopathologically and compared them with the normal ciliary body of the rabbit eye. We found no difference between the transplanted ciliary body and the normal ciliary body and we could accomplish to

show the connection between the iris and the graft tissue histopathologically. We observed rejection in the eyes of the rabbits that could not take immunosuppression treatment and we found that transscleral diode laser application was insufficient for ciliary body ablation.

In this study we showed that under immunosuppression allograft ciliary body transplantation could be an effective method for hypotony treatment; in terms of graft survival histopathological results were similar in the grafts transplanted on the iris surface or angle region and transscleral diode laser was insufficient for creating hypotony in albino rabbits.

KEY WORDS: ciliary body transplantation, hypotony

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı- Soyadı : Hülya Yazıcı Eroğlu
Doğum Yeri : Malatya
Doğum Tarihi : 27.07.1984
Uyruğu : TC
Medeni Hali : Evli
Adres : Coşkun Sok. 200/2 Yenimahalle/ ANKARA
Telefon : 0544 749 34 39
e-posta : hlyazc@gmail.com

Öğrenim Durumu

İlkokul : Taşucu İlköğretim Okulu MERSİN
Ortaöğretim-Lise : Yenimahalle Halide Edip Lisesi ANKARA
Tıp Fakültesi : Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Eğitimi : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD
Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlik

- 1- TOD 44.Ulusal Kongresi 29 Eylül-3 Ekim 2010, Antalya
- 2- TOD 45. Ulusal Kongresi 5-9 Ekim 2011, Girne, KIBRIS
- 3- TOD 47.Ulusal Kongresi 6-10 Kasım 2013, Antalya
- 4- TOD 30. Ulusal Oftalmoloji Kursu 2-4 Nisan 2010, Ankara

- 5- TOD 31. Ulusal Oftalmoloji Kursu 1-3 Nisan 2011, Ankara
- 6- TOD 32.Ulusal Oftalmoloji Kursu 6-8 Nisan 2012, Ankara
- 7- TOD 33.Ulusal Oftalmoloji Kursu 29-31 Mart 2013, Ankara
- 8- Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu, , Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 28 Mayıs-7 Haziran 2013, Ankara
- 9- Oftalmik Canlı Cerrahi Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi GözHastalıkları AD, 21-23 Mayıs 2010
- 10- Oftalmik Canlı Cerrahi Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi GözHastalıkları AD,27-29 Mayıs 2011
- 11- Oftalmik Canlı Cerrahi Kursu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi GözHastalıkları AD, 25-27 Mayıs 2012
- 12- Asistanlar Klübü, Klinik Araştırma Tasarlama, Temel İstatistikKursu ve OCT okuma, 23-24 Şubat 2013, Ankara
- 13- Oftalmoloji'de Eğitim Buluşması-8, 20 Haziran 2013, İzmir
- 14- TOD 26. Yaz Sempozyumu, 21-23 Haziran 2013, İzmir

Sözlü-Yazılı Bildiriler

- 1- Hülya Yazıcı Eroğlu, Onur Konuk, Mehmet Ünal, Lakrimal Bez Kitleleri: 36 Olgunun Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonuçları, Sözel Bildiri, TOD 44. Ulusal Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim 2010, Antalya
- 2- Hülya Yazıcı Eroğlu, Onur Konuk, Mehmet Ünal, Lakrimal Bezin Adenoid Kistik Karsinomu: 6 Olgunun Klinik Özellikleri ve Tedavi

- Sonuçları, Sözel Bildiri, TOD 45. Ulusal Kongresi, 5-9 Ekim 2011, Girne, KKTC
- 3- Hülya Yazıcı Eroğlu, Şengül Özdek, Berati Hasanreisöđlu, Silikon Band Komplikasyonları, Poster Bildirisi, TOD 45. Ulusal Kongresi, 5-9 Ekim 2011, Girne, KKTC
- 4- Şengül Özdek, Hülya Yazıcı Eroğlu, What Happens to Macula Following Epimacular Membrane Surgery: OCT and Visual Changes, Sözel Bildiri, 12. Meeting of the EUROPEAN VITREORETINAL SOCIETY, 15-18 Eylül, 2012, Almanya
- 5- Hülya Yazıcı Eroğlu, Fikret Akata, Dyskeratozis Congenita, Olgu Sunumu, Sözel Bildiri, TOD 31. Ulusal Oftalmoloji Kursu 1-3 Nisan 2011, Ankara
- 6- Hülya Yazıcı Eroğlu, Şengül Özdek, İdiopatik Epiretinal Membran OCT Sınıflandırması ve Cerrahi Sonuçları, Poster Bildiri, TOD 47.Ulusal Kongresi 6-10 Kasım 2013, Antalya
- 7- Hülya Yazıcı Eroğlu, Erdem Yüksel, Kamil Bilgihan, Korneal Maküler ve Granüler Distrofide Fototerapötik Keratektomi (FTK), Sözel Bildiri, TOD 47.Ulusal Kongresi 6-10 Kasım 2013, Antalya

Yayımlar

- 1- Hülya Yazıcı Eroğlu, Feride Aylin Gün Kantarcı, Şengül Özdek, Berati Hasanreisöđlu, Retina Dekolmanında Çevresel Skleral

Çökertmeye Bağlı Komplikasyonlar, Retina-Vitreus 2013, Cilt 21

Sayı 3

- 2- Hanife Tuba Akçam, Zeynep Aktaş, Hülya Yazıcı Eroğlu, Emine Esra Karaca, Onur Konuk, Mehmet Ünal, Hafif Graves Oftalmopatili Olgularda Retina Sinir Lifi Tabakası ve Optik Sinir Başı Parametrelerinin Değerlendirilmesi: Bir Optik Koherens Tomografi Çalışması, MN Oftalmoloji Dergisi, Yayın Aşamasında

Kitap Çeviri

- 1- Okuloplastik Cerrahi Renkli Atlası, İkinci Baskı, Bölüm 2-3, Göz Kapağı Laserasyonları Onarımı
- 2- Oftalmolojide Cerrahi Uygulamalar, İkinci Baskı, İndex